



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

## POLIMORFISMO C(-106)T DEL GEN AKR1B1 EN PACIENTES CON CATARATA

### TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**CIRUJANO OFTALMÓLOGO**

### PRESENTA:

DR. JESÚS EMMANUEL GÓMEZ MELCHOR

### ASESOR DE TESIS:

DRA. CYNTHIA SOLÍS HERNÁNDEZ  
DR. HÉCTOR JAVIER PÉREZ CANO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA**  
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

---

**DR. ÓSCAR BACA LOZADA**  
PROFESOR ADJUNTO

---

**DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO**  
PROFESOR ADJUNTO

---

**DR. JOSÉ FRANCISCO ORTEGA SANTANA**  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

**DRA. CRISTINA MENDOZA VELÁZQUEZ**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

**DRA. CYNTIA SOLÍS HERNÁNDEZ**  
ASESOR DE TESIS

---

**DR. HÉCTOR JAVIER PÉREZ CANO**  
ASESOR DE TESIS

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>7</b>
JUSTIFICACIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO	8
METODOLOGÍA	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	8
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	8
PROCEDIMIENTOS	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
TAMAÑO DE MUESTRA	10
VARIABLES	10
RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD	10
BIOSEGURIDAD	10
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>18</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>19</b>

## **Introducción**

La diabetes mellitus tipo 2, que representa el 90% de los casos de diabetes mellitus, constituye una epidemia, cuyas complicaciones tienen un alto impacto económico y de calidad de vida. Estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes proyectan que para 2030 habrá 578 millones de personas con diabetes, con un aumento de esta cifra hasta 700 millones para 2045 (1).

De acuerdo con cifras oficiales, en México, más de 150,000 personas (14% del total de defunciones) fallecieron por diabetes en 2020 (2), reportándose una prevalencia del 10% en mayores de 20 años en 2018 (3).

En 2013, se estimó que la carga económica de la diabetes mellitus (más de 360 millones de pesos mexicanos) representó el 2.25% del PIB de dicho año, atribuyéndose más de 18 millones de pesos mexicanos a las cataratas asociadas, siendo superadas únicamente por el infarto agudo al miocardio y la nefropatía en estadio terminal (4).

La diabetes mellitus de larga evolución y pobremente controlada resulta en el desarrollo de complicaciones sistémicas entre las que se encuentran la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía diabética (1).

En relación con complicaciones oftalmológicas, se considera que la retinopatía diabética constituye la principal causa de ceguera prevenible en población adulta (20-65 años) (5). En contraste, la primera causa de pérdida visual (sin ceguera) en pacientes diabéticos corresponde a las cataratas (61%), que a la vez representan una de las mayores causas de ausentismo a incapacidad en México (4). Se ha reportado la prevalencia de cataratas en pacientes diabéticos en alrededor de 65%, siendo más frecuentes las cataratas mixtas (6). Se considera que los pacientes con diabetes tienen un riesgo de casi el doble de desarrollar cualquier tipo de catarata (con excepción de nucleares) en comparación con pacientes sin dicha enfermedad (7).

Entre los factores de riesgo generales para el desarrollo de cataratas en pacientes diabéticos se han reportado la edad, macroalbuminuria, niveles mayores de HbA1c y tiempo de duración de la diabetes (6-8); en cuanto a cataratas nucleares, la edad y la hipertrigliceridemia; en cuanto a corticales, la edad y el pobre control glicémico; finalmente, para subcapsulares posteriores, la edad, el sexo femenino y la duración de la enfermedad (6).

Los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se desarrollan las complicaciones de la diabetes mellitus comprenden, de manera general, la vía de los polioles, la vía de la hexosamina, la autooxidación de la glucosa, la formación de productos finales de glucosilación avanzada, sobrecarga glicémica mediada por hexocinasa-2 y aumento en la actividad de enzimas tales como la ciclooxigenasa, lipooxigenasa y piruvato cinasa (9). De estas, la vía de los polioles se ha considerado como uno de los factores más importantes para el desarrollo de cataratas diabéticas.

La vía de los polioles resulta en la conversión de la glucosa hacia fructosa a través de la actividad de las enzimas aldosa reductasa (reduce glucosa a sorbitol) y sorbitol deshidrogenasa (oxida sorbitol a fructosa), las cuales son dependientes de NADPH. En esta vía, la aldosa reductasa cobra relevancia como la enzima limitante, y en sujetos no diabéticos, representa una muy pequeña parte del metabolismo de la glucosa; en estados de hiperglicemia tales como la diabetes mellitus, el aumento de los niveles de glucosa intracelular ocasiona la sobreactivación de la aldosa reductasa, lo que a su vez conlleva la acumulación de sorbitol intracelular, ocasionando daño osmótico, al igual que oxidativo por la depleción de los niveles de NAD<sup>+</sup> (9).

La aldosa reductasa es codificada por el gen AKR1B1 (aldo-ceto reductasa, familia 1, miembro B), el cual se localiza en el cromosoma 7q33, contando con 11 exones y 9 intrones (10, 11). Este gen ha sido estudiado con la finalidad de dilucidar su rol en el desarrollo de diferentes complicaciones asociadas a la diabetes.

El polimorfismo C-106T del gen AKR1B1 se ha estudiado como un factor asociado al desarrollo de diferentes complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en distintos grupos poblacionales. En pacientes caucásicos y japoneses con genotipo TT de dicho polimorfismo, se ha reportado un riesgo 2.2 – 4.7 veces mayor de presentar nefropatía diabética (12, 13). Igualmente, en pacientes indios se ha reportado un riesgo 1.6 veces mayor para presentar retinopatía diabética en presencia del genotipo TT (14). En contraste, el riesgo para el desarrollo de retinopatía diabética en estudios con poblaciones iraníes, japonesas, brasileñas y chilenas se ha atribuido al genotipo CC (15-19). De manera interesante, en pacientes australianos, se ha atribuido al genotipo TT un papel protector para neuropatía diabética (20).

Otros polimorfismos de AKR1B1, tales como el rs759853 (genotipo A/A), se han asociado con riesgo de nefropatía diabética en poblaciones brasileñas (21).

El desarrollo de cataratas asociado a AKR1B1 también ha sido estudiado. Algunos reportes han asociado polimorfismos específicos (rs9640883) con el desarrollo de catarata cortical en pacientes con niveles de HbA1c >6% en pacientes australianos (22). Así mismo, se han reportado niveles mayores de expresión de AKR1B1 en cataratas de pacientes diabéticos, lo que se cree que conlleva a mayor transformación mesenquimal de las células epiteliales del cristalino por mecanismos asociados al aumento de la acetil superóxido dismutasa 2 y receptores de productos avanzados de glicosilación (RAGE) (23). En modelos murinos transgénicos homocigotos para AKR1B1 se ha observado el desarrollo de vacuolas y cambios asociados a catarata tras la inducción de diabetes (24).

En relación con blancos terapéuticos, se ha reportado que los inhibidores de la aldosa reductasa, tales como la beta-glucocalina y la isoliquiritigenina, pueden reducir la acumulación de sorbitol en cristalinos y otros tejidos murinos con

sobreexpresión de AKR1B1 en condiciones de hiperglicemia (9, 25).

Debido al gran impacto de la diabetes mellitus y sus complicaciones, resulta vital el estudio de los diferentes mecanismos fisiopatológicos que las condicionan, de manera que se pueda tener un punto de partida para el desarrollo de terapias efectivas, con la finalidad de disminuir la carga que estas representan en los pacientes y la sociedad.

## **Protocolo de investigación**

### **Justificación**

Dada la relevancia multidimensional de la diabetes mellitus tipo 2, resulta vital el estudio de los distintos mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de sus complicaciones, con la finalidad de mejorar la estimación del riesgo en pacientes individuales, así como para la identificación de blancos terapéuticos y el eventual desarrollo de tratamientos dirigidos.

### **Planteamiento del problema**

El gen AKR1B1 se ha implicado como uno de los factores asociados con el desarrollo de cataratas en pacientes diabéticos, sin embargo, este riesgo varía dependiendo del grupo étnico estudiado. Es necesario caracterizar el papel que juega este gen en poblaciones mexicanas, de manera que puedan surgir nuevas líneas de investigación dirigidas a la identificación de riesgo y la prevención o el tratamiento específico de dicha complicación.

### **Pregunta de investigación**

¿El polimorfismo C(-106)T del gen AKR1B1 se asocia con el desarrollo de catarata en pacientes mexicanos?



## **Hipótesis**

El polimorfismo C(-106)T del gen AKR1B1 está asociado con el desarrollo de catarata en pacientes mexicanos.

## **Objetivo**

Determinar la asociación del polimorfismo C(-106)T del gen AKR1B1 con el desarrollo de catarata.

## **Metodología**

Estudio de casos y controles descriptivo, comparativo, transversal y ambispectivo. Se reclutaron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 con catarata, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 sin catarata, individuos sanos con catarata e individuos sanos sin catarata.

## **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años que hayan otorgado consentimiento informado.
2. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con catarata.
3. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin catarata.
4. Individuos sanos con catarata.
5. Individuos sanos sin catarata.

## **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética, de acuerdo a su definición por el estudio ETDRS.

## **Criterios de eliminación**

1. Pacientes que no deseen participar en el estudio.
2. Pacientes que no otorguen firma del consentimiento informado.

## **Procedimientos**

### **Valoración oftalmológica**

Realización de historia clínica y exploración oftalmológica completa (medición y documentación de agudeza visual y capacidad visual, tonometría por aplanación, biomicroscopia de párpados y anexos oculares, superficie ocular, segmento anterior con clasificación de opacidad cristaliniiana usando el sistema LOCS III, y segmento posterior).

### **Procesamiento de muestras preexistentes**

Se obtuvieron muestras de sangre completa utilizando EDTA como anticoagulante para la obtención de DNA y se utilizaron muestras del banco de DNA del centro de investigación de la institución que cumplieran con los criterios para realizar el protocolo y que cuenten con un consentimiento informado firmado con anterioridad.

### **Amplificación del gen AKR1B1 y detección del polimorfismo C(-106)T**

Se realizó la amplificación del gen AKR1B1 mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos específicos para la región de los SNPs (polimorfismos de nucleótido único) a estudiar. Se realizó la secuenciación directa utilizando la técnica de secuenciación por terminadores fluorescentes (BigDye) para determinar la presencia o ausencia del polimorfismo.

### **Análisis estadístico**

Se determinaron los aspectos demográficos de los pacientes, incluyendo sexo, edad, presencia de diabetes mellitus tipo 2, y se documentó la ausencia de retinopatía diabética. Para el manejo de los resultados se utilizó estadística descriptiva.

Las frecuencias alélicas y genotípicas obtenidas del grupo de estudio fueron comparadas con la frecuencia de los controles, obteniendo la relación estadística existente entre ellos, utilizando la prueba exacta de Fisher, con el software GraphPad Prism V.6, a un nivel de significancia menor a 0.05, así mismo se determinó la razón de momios.

### **Tamaño de muestra**

Se utilizó el teorema central del límite obteniendo un número mayor a 30 integrantes por cada grupo de estudio.

### **Variables**

Frecuencia del polimorfismo C(-106)T del gen AKR1B1, así como del resto de los genotipos de dicho polimorfismo.

Presencia de catarata de acuerdo con el sistema de clasificación de opacidades del cristalino LOCS III.

### **Recursos financieros y de factibilidad**

Se contó con los recursos de equipo para la atención médica, el equipo para el procesamiento de las muestras y el análisis molecular de las mismas, así como también, los reactivos suficientes para la realización del estudio. El estudio se realizó en el centro de investigación de la institución.

### **Bioseguridad**

La toma y procesamiento de las diferentes muestras se realizó con estricto apego a los protocolos de bioseguridad estándar y aquellos específicos del Instituto.

## Resultados

Se analizó un total de 186 muestras, las cuales se dividieron de la siguiente manera:

1. 53 muestras de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con catarata.
2. 39 muestras de pacientes sanos sin catarata.
3. 59 muestras de pacientes sanos con catarata.
4. 35 muestras de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin catarata.

Las características demográficas de la población de estudio se muestran en la tabla 1 (n=186). Al analizar la diferencia de edad entre las poblaciones del estudio (figura 1, tabla 2) se encontró que no existía una diferencia estadísticamente significativa, con excepción del grupo de pacientes sanos sin catarata contra pacientes diabéticos con catarata ( $p = 0.0035$ ).

Edad	Media 65 años, mediana 66 años.
Sexo	112 mujeres (74 hombres)
Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	88 sí (98 no).
Diagnóstico de catarata	112 sí (74 no).

Tabla 1.

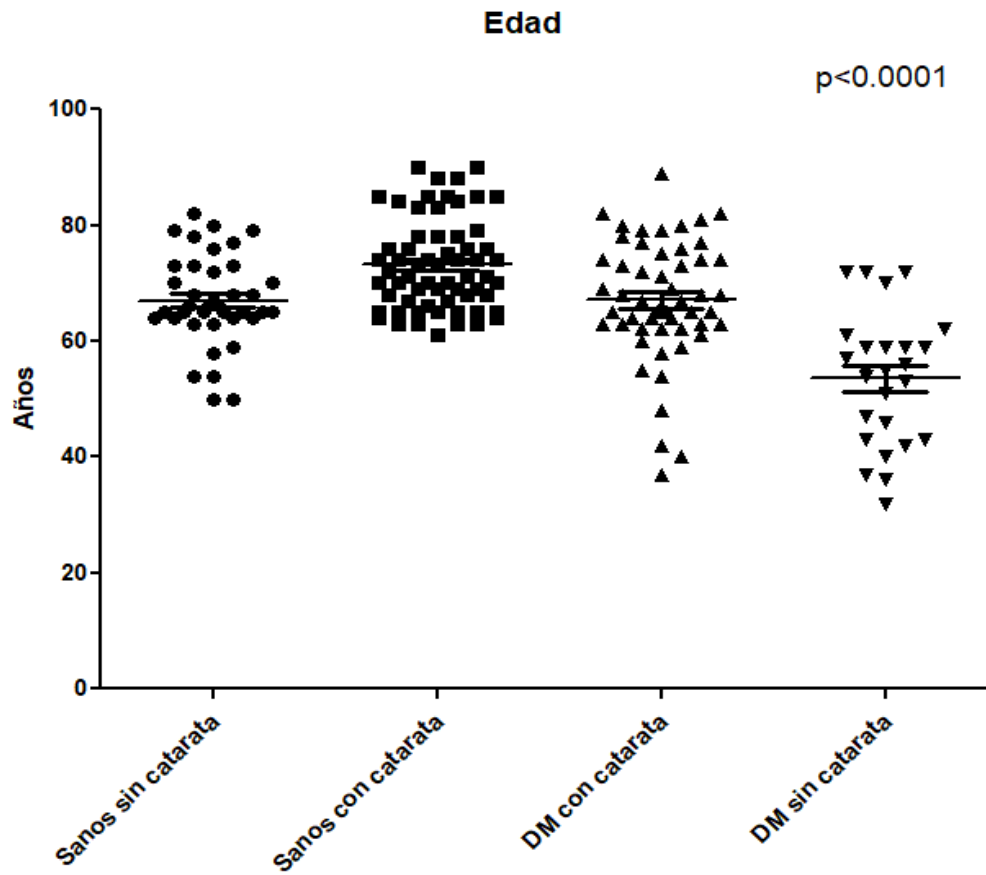


Figura 1.

Grupos	p
Sanos sin catarata vs Sanos con catarata	0.9608
Sanos sin catarata vs DM sin catarata	0.2550
Sanos sin catarata vs DM con catarata	0.0035

Tabla 2.

### Frecuencia genotípica

Los resultados de la frecuencia genotípica se muestran en la tabla 3, al hacer el análisis comparativo entre los grupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3. Frecuencia genotípica de los diferentes grupos de estudio

	<b>CC</b> n (%)	<b>CT</b> n (%)	<b>TT</b> n (%)	<b>P</b>
Sanos sin catarata	4 (10)	29 (74)	6 (16)	< 0.0001*
Sanos con catarata	20 (34)	33 (56)	6 (10)	
DM sin Catarata	8 (23)	21 (60)	6 (17)	
DM con catarata	34 (64)	15 (28)	4 (8)	

\*Chi cuadrada, I.C. 95%

En la figura 2 se muestra la distribución genotípica entre los grupos de estudio, observándose una frecuencia más de 2 veces mayor del genotipo CC en pacientes con catarata en comparación con aquellos sin catarata.

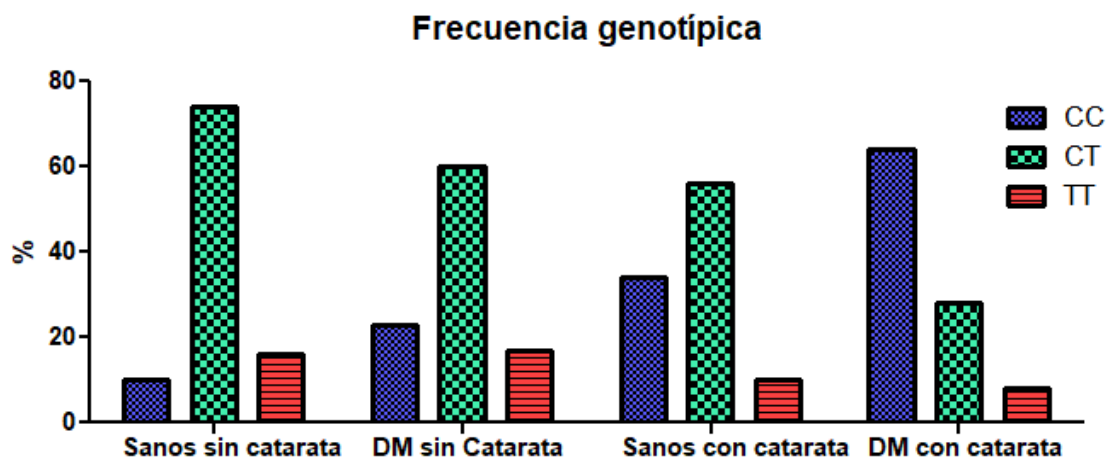


Figura 2. Distribución de la frecuencia genotípica de los diferentes grupos de estudio.

Al calcular la razón de momios (OR) comparando cada grupo con el grupo de sujetos sanos sin catarata (control), podemos observar que existe una diferencia significativa, siendo el genotipo CC el genotipo de riesgo (tabla 4).

Tabla 4. Comparación de las frecuencias genotípicas con el grupo control y cálculo del OR

	<b>p</b>	<b>OR</b>
Sanos sin catarata vs Sanos con catarata		
CC vs CT	<b>0.0130*</b>	<b>4.4</b>
CC vs TT	0.0532	0.5
Sanos sin catarata vs DM sin catarata		
CC vs CT	0.197	2.7
CC vs TT	0.6802	2
Sanos sin catarata vs DM con catarata		
CC vs CT	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>16.6</b>
CC vs TT	<b>0.0025*</b>	<b>12.7</b>

\*Prueba exacta de Fisher. Los valores de p y el OR fueron calculados con un 95% de intervalo de confianza.

### **Frecuencia alélica**

Con respecto a la frecuencia alélica, los resultados se muestran en la tabla 5, al hacer el análisis comparativo entre los grupos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En la figura 3 se puede observar que los alelos C y T se encuentran en una frecuencia similar en los sujetos que no presentan catarata, mientras que, en los sujetos que presentan catarata, el alelo C se encuentra en mayor frecuencia, lo que lo postula como alelo de riesgo.

Tabla 5. Frecuencia alélica de los diferentes grupos de estudio

	<b>C</b>	<b>T</b>	<b>p</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Sanos sin catarata	37 (47)	41 (53)	<b>&lt;0.0001*</b>
Sanos con catarata	73 (62)	45 (38)	
DM sin Catarata	37 (53)	33 (47)	
DM con catarata	83 (78)	23 (22)	

\*Chi cuadrada, I.C. 95%

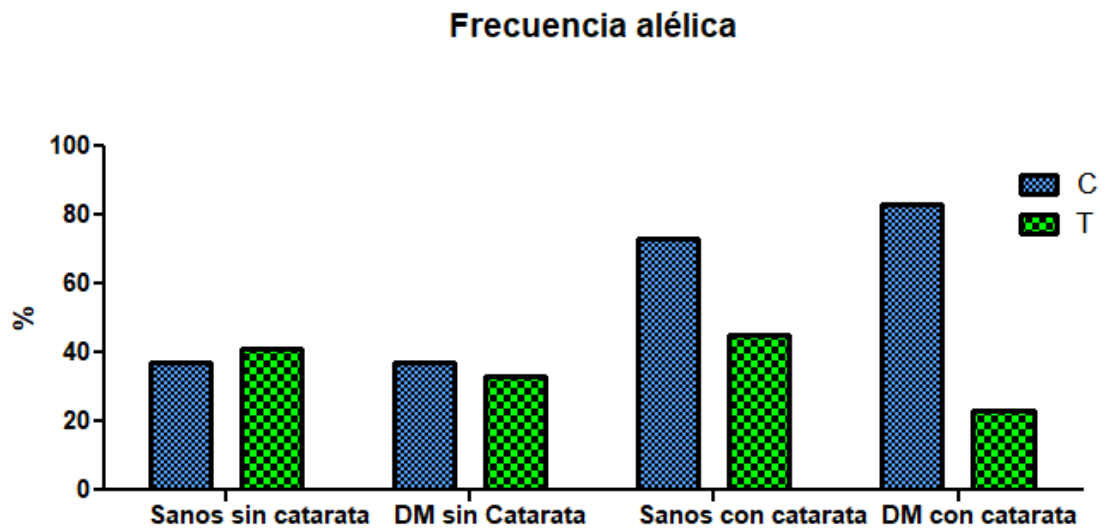


Figura 3. Distribución de la frecuencia alélica entre grupos

En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis de la frecuencia alélica de cada grupo, comparados con el grupo de sujetos sanos sin catarata, y el cálculo de la razón de momios. Los resultados muestran que el alelo C es el alelo de riesgo para desarrollar catarata.



Tabla 4. Comparación de las frecuencias alélicas con el grupo control y cálculo del OR

	<b>p</b>	<b>OR</b>
Sanos sin catarata vs Sanos con catarata		
C vs T	<b>0.0465*</b>	<b>1.4</b>
Sanos sin catarata vs DM sin catarata		
C vs T	0.479	1.1
Sanos sin catarata vs DM con catarata		
C vs T	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>4.0</b>

\*Prueba exacta de Fisher. Los valores de p y el OR fueron calculados con un 95% de intervalo de confianza.

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos observar que el genotipo CC representa el genotipo de riesgo para desarrollar catarata, mientras que el alelo C es el alelo de riesgo. Algo interesante que se observa es que, en los pacientes con DM, el alelo C y el genotipo CC se encuentran en mayor frecuencia.

Al comparar a los pacientes sin catarata contra aquellos con catarata, exclusivamente en aquellos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se encontró un riesgo 3.2 veces mayor con el alelo C, el cual fue estadísticamente significativo (figura 4). Adicionalmente, al comparar pacientes sanos con catarata con pacientes diabéticos con catarata, el alelo C representó un OR de 2.2 (p= 0.008).

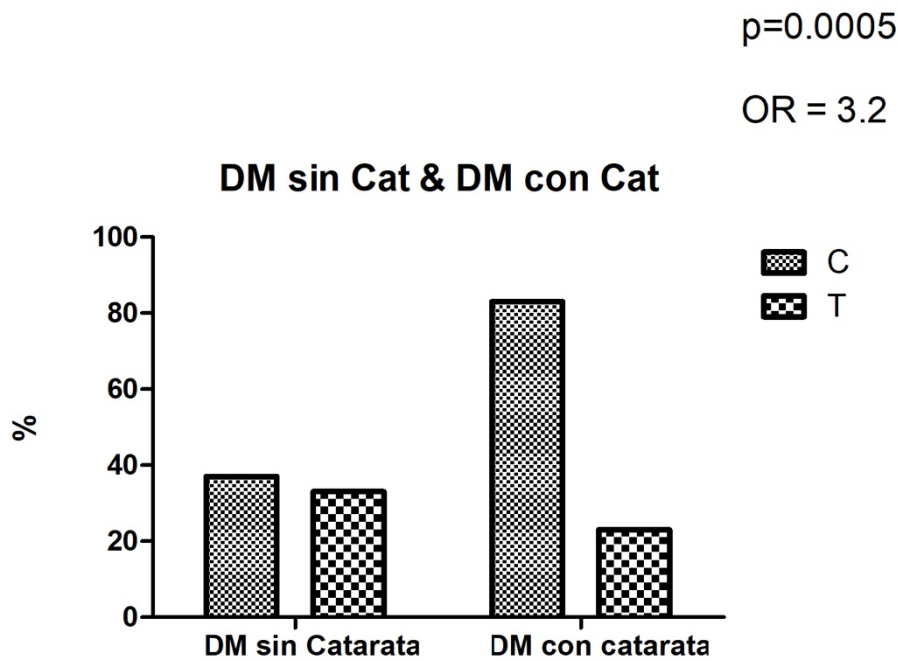


Figura 4.

### Discusión

En el presente estudio se describió la asociación del genotipo CC y el alelo C del polimorfismo C(-106)T del gen AKR1B1 con una mayor frecuencia de catarata, lo cual lo señala como genotipo de riesgo. De la misma manera, el alelo C se encontró más frecuentemente en los pacientes con catarata.

El genotipo CC, en comparación con el CT, representó un riesgo 4.4 veces mayor de desarrollo de catarata en pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el cual fue estadísticamente significativo. Este riesgo aumentó a 16.6 veces al comparar pacientes sanos sin catarata con pacientes diabéticos con catarata. De la misma manera, al comparar pacientes sanos sin catarata con pacientes diabéticos con catarata, el genotipo CC representó un riesgo 12.7 mayor contra el genotipo TT.

En cuanto a la frecuencia alélica, pudo observarse que el alelo C representó un

riesgo 1.4 veces mayor para el desarrollo de catarata al comparar pacientes sanos, el cual se reprodujo al comparar pacientes sanos con pacientes diabéticos con catarata, donde el riesgo se multiplicó 4 veces.

Dado que el genotipo CT no se asoció con un mayor riesgo de catarata, el alelo T podría considerarse como un protector en pacientes heterocigotos.

Un hallazgo adicional es el hecho de que el genotipo CC y el alelo C se encontraron más frecuentemente en pacientes diabéticos, independientemente de la presencia de catarata. Es importante considerar que este hallazgo no era uno de los objetivos del estudio, sin embargo, la mayor frecuencia del genotipo CC y el alelo C en los pacientes diabéticos pudiera sugerir que estos representan un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes, lo cual es necesario confirmar o descartar a través de nuevas líneas de investigación.

A nuestro conocimiento, este estudio es el primero en describir la asociación entre los diferentes alelos y genotipos del AKR1B1 con la presencia de catarata en población mexicana. En contraste, existen estudios realizados en otras poblaciones latinoamericanas (Brasil, Chile) donde se ha determinado un mayor riesgo de desarrollo de retinopatía diabética en pacientes con genotipo CC; lo anterior resulta interesante, ya que podría sugerir que dicho genotipo conlleva un mayor riesgo de complicaciones oftalmológicas en general en estas poblaciones, e incluso podría estudiarse su relación con complicaciones sistémicas.

## **Conclusiones**

Con los hallazgos obtenidos en este estudio puede concluirse que el alelo C y el genotipo CC del gen AKR1B1 están asociados con la presencia de cataratas en pacientes mexicanos con y sin diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Lo anterior podría indicar un factor de riesgo para el desarrollo de catarata.

## Referencias

1. Federación Internacional de Diabetes (2019). Versión Online del Atlas de la Diabetes de la FID. Novena edición 2019. Disponible en: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406- IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406- IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes (2021) Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP\\_Diabetes 2021.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_Diabetes 2021.pdf)
3. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018. Disponible en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentation\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentation_resultados.pdf)
4. Jeong IS, Lee EJ, Kim MS, Yu JO, Yun HS, Jeong JH et al. Incidence and Predictors of Cataract among People with Type 2 Diabetes Mellitus: Using Secondary Data Analysis from the Ansan Cohort of the Korean Genome and Epidemiology Study; J Korean Acad Nurs Vol.52 No.1, 24. Disponible en: <https://jkan.or.kr/pdf/10.4040/jkan.21081>
5. Under the lens: diabetic retinopathy (Editorial); Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Nov;8(11):869. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-8587%2820%2930347-8>.
6. Raman R, Pal SS, Kumar JS, Kumari P, Vaitheeswaran K, Sharma T. Prevalence and Risk Factors for Cataract in Diabetes: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study, Report No.

17. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Dec;51(12):6253-61. Disponible en:  
[https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2126421#:~:text=The%20prevalence%20of%20cataract%20was,and%2064.5%25%2C%20respectively\).](https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2126421#:~:text=The%20prevalence%20of%20cataract%20was,and%2064.5%25%2C%20respectively).)
7. Li L, Wan Xm Zhao G. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes; BMC Ophthalmol. 2014 Jul 24;14:94 Disponible en:  
<https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2415-14-94>.
8. Drinkwater JJ, Davis WA, Davis TM. A systematic review of risk factors for cataract in type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3073. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.3073>
9. Ohiagu FO, Chikezie PC, Chikezie CM. Pathophysiology of diabetes mellitus and its complications: metabolic events and control; Biomed. Res. Ther.;8(3):4243-4257. Disponible en:  
<http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/663/1347>.
10. AKR1b1 aldo-keto reductase family 1 member B [Homo sapiens (human)]. Gene. National Institutes of Health. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/231>
11. Penning TM, Wangtrakuldee P, Auchus RJ. Structural and Functional Biology of Aldo-Keto Reductase Steroid-Transforming Enzymes; Endocr Rev. 2019 Apr 1;40(2):447-475. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137266/>
12. Makiishi T, Araki S, Koya D, Maeda S, Kashiwagi A, Haneda M. C-106T polymorphism of AKR1B1 is associated with diabetic nephropathy and erythrocyte aldose reductase content in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. Am J Kidney Dis. 2003 Nov;42(5):943-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14582038/>.
13. Allah MN, Feeney SA, Savage DA, Maxwell AP, Hanson RL, Knowler WC et

al. Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphisms in the aldose reductase gene in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2001 Nov;18(11):906-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703436/>.

14. Kaur N, Vanita V. Association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphism with diabetic retinopathy; *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Nov;121:41-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640118/>.

15. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al; Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:e57–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21420193/>.

16. Santos KG, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KEP, Roisenberg I. The - 106CC genotype of the aldose reductase gene is associated with an increase risk of proliferative diabetic retinopathy in Caucasian-Brazilians with type 2 diabetes; *Mol Genet Metab* 2006;88:280–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545977/>.

17. Li Q, Xie P, Huang J, Gu Y, Zeng W, Song H. Polymorphisms and functions of the aldose reductase gene 50 regulatory region in Chinese patients with type 2 diabetes; *Chin Med J (Engl)* 2002;115:209–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940333/>.

18. Olmos P, Bastias MJ, Vollrath V, Toro L, Trincado A, Salinas P, et al. C(-106)T polymorphism of the aldose reductase gene and the progression rate of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74:175–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16701918/>.

19. Sheikh MR, Ahmadzadeh A, Hashemi MB, Daneshvar F, Emady R, Jafari R. Aldose reductase C-106T gene polymorphism in type 2 diabetics with

microangiopathy in Iranian individuals. *Indian J Endocrinol Metab.* Jan-Feb 2015;19(1):95-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593834/>.

20. Donaghue KC, Margan SH, Chan AK, Holloway B, Silink M, Rangel T et al. The association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphisms with diabetic neuropathy in adolescents. *Diabet Med.* 2005 Oct;22(10):1315-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176189/>.

21. Dieter C, Lemos N, Rodrigues N, Pellenz F, Canani L, Crispim D et al. The A allele of the rs759853 single nucleotide polymorphism in the AKR1B1 gene confers risk for diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes from a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Mar 8;66(1):12-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35029856/>.

22. Tan AG, Kifley A, Holliday EG, Klein B, Iyengar S, Lee K et al. Aldose Reductase Polymorphisms, Fasting Blood Glucose, and Age-Related Cortical Cataract; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Sep 4;59(11):4755-4762. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267098/>.

23. Wu TT, Chen YY, Chang HY, Kung YH, Tseng CJ, Cheng PW. AKR1B1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Mediated by RAGE-Oxidative Stress in Diabetic Cataract Lens; *Antioxidants (Basel).* 2020 Mar 25;9(4):273. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218152/>.

24. Snow A, Shieh B, Chang K, Pal A, Lenhart P, Ammar D et al. Aldose reductase expression as a risk factor for cataract. *Chem Biol Interact.* 2015 Jun 5;234:247-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541468/>.

25. Puppala M, Ponder J, Suryanarayana P, Reddy GB, Petrash JM, LaBarbera DV. The Isolation and Characterization of  $\beta$ -Glucogallin as a Novel Aldose Reductase Inhibitor from *Emblca officinalis*. *PLoS One.* 2012;7(4):e31399. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22485126/>.