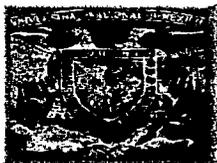


11234  
65



Autonzo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en forma electrónica el contenido  
de mi tesis.   
NOMBRE: Ana María Suárez Licóna  
FECHA: 07/10/05  
FIRMA: [Signature]

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA  
EN MÉXICO, I.A.P.  
HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES**

**HLA DR7 PROTEGE AL DESARROLLO DE RETINOPATIA  
PROLIFERATIVA EN PACIENTES MEXICANOS CON  
DIABETES MELLITUS TIPO II.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA  
PRESENTA**

**DRA. ANA MARIA SUAREZ LICONA**

[Signature]

ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P.  
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

[Signature]

JEFATURA DE ENSEÑANZA

TESIS CON  
FALLA EN ORIGINAL

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. OBJETIVO GENERAL	5
4. OBJETIVOS ESPECIFICOS	5
5. HIPÓTESIS	6
6. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	6
7. POBLACIÓN	6
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	7
9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
10. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	7
11. POBLACIÓN	8
12. VARIABLES	8
13. MATERIAL Y MÉTODOS	9
14. ANÁLISIS	9
15. RESULTADOS	10
16. DISCUSIÓN	11
17. ÉTICA DEL ESTUDIO	13
18. BIBLIOGRAFÍA	14
19. TABLAS	18

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

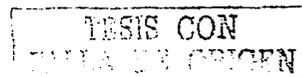
## TITULO

HLA DR7 PROTEGE AL DESARROLLO DE RETINOPATIA PROLIFERATIVA EN PACIENTES MEXICANOS CON DIABETES MELLITUS TIPO II.

## ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus Tipo II (DMII) es uno de los principales problemas de salud de nuestro país. De acuerdo a los datos obtenidos en 1993, en la Encuesta Nacional sobre Enfermedades Crónicas, 8% de los mexicanos mayores de 20 años tienen DMII. <sup>1</sup> La magnitud del problema es aún mayor en algunos subgrupos de población. Uno de cada cinco mexicanos mayores de 55 años están afectados por la enfermedad. En México, este padecimiento es la causa más frecuente de ceguera, amputaciones e insuficiencia renal crónica y se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte, hospitalización, incapacidad temporal e invalidez. Así, la diabetes mellitus (DM) tiene graves repercusiones socioeconómicas para el país, tanto por los costos de su atención como por la incapacidad de una gran cantidad de sujetos económicamente productivos.<sup>2-5</sup>

Se prevé que la magnitud del problema aumentará en la siguiente década. La prevalencia de la enfermedad se ha duplicado en los últimos veinte años y la enfermedad se presenta a edades más tempranas. Más de 50% de la población tiene un familiar directo afectado, lo que sugiere que, en poco tiempo, la mayoría de los mexicanos tendrán una notable predisposición genética para la aparición de esta disfunción. <sup>1,6</sup>



El término "retinopatía diabética" (RD) se refiere a las alteraciones vasculares, como son la pérdida de pericitos, la formación de microaneurismas y la neovascularización retiniana. Esta complicación es la que más prevalece a largo plazo y

la principal causa de ceguera en las personas menores de 65 años en la mayoría de los países.<sup>7</sup>

Harris y colaboradores realizaron un estudio comparativo entre 3 grupos raciales en donde reportan que la prevalencia y severidad de RD es mayores en la raza negra no hispánica y en mexicanos americanos con DMII.<sup>8</sup>

La retinopatía no se presenta con la misma severidad en todos los pacientes diabéticos. Algunos individuos con un control aparentemente eficaz de la glucemia desarrollan complicaciones rápidamente, mientras otros, con un mal control, no llegan a presentarlas o se les desarrollan tardíamente. La explicación más aceptable es que se trata de un fenómeno multifactorial en el que intervienen determinantes de diverso tipo, cuya interacción debe ser estudiada para entender el papel del descontrol metabólico.<sup>9-11</sup>

Entre estos factores se encuentran: los genéticos, la duración de la diabetes, la edad, las hormonas sexuales, la presencia de nefropatía, hipertensión arterial sistémica y embarazo, factores oculares intrínsecos como la miopía, el glaucoma o alguna forma de atrofia de la retina, que "protegen" de la retinopatía diabética.<sup>5,12</sup>

El-Asrar y colaboradores realizaron un estudio en pacientes de Arabia Saudita, en el cual encuentran como factores de riesgo importantes para el desarrollo de RD la elevación de colesterol sérico y la presión arterial elevada.<sup>13</sup>

Se cree que los factores genéticos y por lo tanto los aspectos raciales, juegan un papel importante en la patogénesis de la RD, fenómenos autoinmunes se han demostrado en la RD.<sup>14</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) han mostrado tener gran relevancia debido a su polimorfismo. Rahi y Addison sugieren que algunos mecanismos inmunogenéticos tienen un papel en el desarrollo de microangiopatía.<sup>14</sup>

Se ha encontrado relación entre la severidad de la retinopatía y la presencia de HLA B8, B15 y los antígenos DR-4. En un estudio realizado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo I (DMI) que iniciaron la enfermedad antes de los 30 años, se encontró que la presencia de DR-4 y la ausencia de DR-3 estaba relacionada con el incremento de 5.4 veces la posibilidad de tener retinopatía proliferativa, comparado con la ausencia de DR-4 y DR-3. También se ha visto relación con el HLA-B7, que se encuentra sólo en 6% de los pacientes con retinopatía diabética proliferativa, contra 20% en los pacientes con retinopatía no proliferativa y 32% en los controles normales. En otras palabras, los diabéticos que heredan este antígeno, tienen cuatro veces menos posibilidades de desarrollar retinopatía diabética proliferativa que aquellos que no lo heredan.<sup>15,16</sup> Se desconoce si existe esta misma relación en pacientes mexicanos con DMII.

Hay evidencia clara que demuestra que la RD no es similar en diferentes grupos de pacientes tomando en cuenta los factores raciales. La experiencia nos hace ver que la RD es más severa en pacientes mexicanos que en anglosajones. Rodríguez-Villalobos y colaboradores<sup>17</sup> publicaron un importante estudio epidemiológico en el que se demuestra que la progresión de la RD es mayor en mexicanos. En un grupo de 100 pacientes observaron que la incidencia de la RD fue de 23% posterior a un seguimiento de 3 años. En el estudio de Wisconsin, la incidencia fue del 34% a 4 años. Es probable que si los pacientes del grupo de Rodríguez-Villalobos se hubieran seguido por 4 años la incidencia sería bastante similar en los dos grupos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el mismo estudio, se observó que la progresión de la RD pasando de no proliferativa a proliferativa se presentó en el 16% de los casos en el seguimiento de 3 años. En el estudio de Wisconsin dicha progresión se observó en el 2.3% de los casos a un seguimiento de 4 años. La progresión a RDP en mayores de 10 años es mucho más frecuente que en poblaciones sajonas.

Estos datos epidemiológicos deben alertar al clínico quien debe tomar en cuenta que el paciente mexicano posiblemente deba ser tratado en forma más oportuna para evitar las complicaciones tardías de la RD.

Recientemente, Rodriguez-Villalobos presento datos muy interesantes respecto al impacto de la DM y la RD en nuestro país. Se calcula que aproximadamente se presentaron 141,148 casos nuevos de DM en 1998. De acuerdo al número de oftalmólogos y diabéticos en nuestro país, sería necesario que cada oftalmólogo revisara a 6,262 pacientes por año. Esto daría un cifra de 25 pacientes diarios trabajando 250 días al año (datos no publicados.)

Existen estudios en los que se ha encontrado que los antígenos HLA DR se expresan en los macrófagos de las membranas epirretinianas de pacientes con retinopatía diabética proliferativa, así como una relación entre fenómenos autoinmunes en el epitelio pigmentado de la retina.<sup>18</sup>

El desarrollo de membranas epirretinales podría relacionarse a un proceso inmunológico que explique, en parte, la aparición de la retinopatía diabética proliferativa.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **JUSTIFICACION**

Debido a la alta prevalencia de DM en mexicanos y a que es claramente diferente el comportamiento de la DMII en población mexicana en cuanto al tiempo de inicio, severidad y tiempo de las complicaciones tardías, particularmente en la RD, es importante explorar el perfil inmunogenético de estos pacientes para poder conocer la influencia del HLA en estas variables y la posibilidad de identificar a sujetos con mayor riesgo de enfermedades más severas o de inicio más temprano.

## **OBJETIVOS**

Objetivo General:

- 1) Analizar la incidencia genética del HLA-DR (CMH clase II) y su influencia en la predisposición a desarrollar retinopatía diabética proliferativa (RDP) en población diabética mestiza mexicana con DMII.

Objetivos Específicos:

- 1) Describir las frecuencias de HLA en pacientes mestizo mexicanos con retinopatía diabética.
- 2) Conocer si existe asociación de HLA con la tendencia o no a desarrollar RDP después de 10 años de evolución de DM

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **HIPOTESIS**

H1a) Existe la asociación de algún tipo de HLA-DR y el hecho de desarrollar RD.

H10) No existe asociación de HLA-DR y el desarrollar RD.

H2a) Existe la asociación de HLA-DR con el hecho de no desarrollar RDP después de 10 años de evolución de DM.

H20) No existe asociación de HLA-DR con el hecho de no desarrollar RDP después de 10 años de evolución de DM.

## **DISEÑO**

Para desarrollar los objetivos anteriores y poner a prueba las hipótesis se diseñó un estudio observacional, descriptivo, comparativo y transversal de casos y controles. Para el análisis de las diferencias entre RDP y RDNP a un mismo tiempo de evolución se definieron como casos a los pacientes con RDNP y como controles a los pacientes con RDP.

## **DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO**

### **CARACTERISTICAS GENERALES**

Se estudiaron pacientes mestizos mexicanos con DMII y retinopatía diabética.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con DMII
2. Cualquier grado de retinopatía diabética no proliferativa o proliferativa
3. Cualquier género
4. Mayores de 18 años y sin límite de edad superior.
5. Con dos generaciones previas nacidas en México.
6. Aceptar participar en el estudio y firma de consentimiento informado

## CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Presencia de opacidades de medios en cualquier ojo que imposibilite la clasificación de la retinopatía diabética.
2. El antecedente de la presencia de complicaciones tardías de la diabetes al momento del diagnóstico de ésta.

## CRITERIOS DE ELIMINACION

1. No hay

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## OBTENCION DE LA POBLACION

1. Se estudiaron todos los pacientes que llegaron a un centro de referencia por cualquier motivo de consulta y que cumplieran con los criterios de inclusión.
2. También se estudiaron pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus II y que acudieron para descartar la presencia de retinopatía diabética en el "Día D", día de tamizaje nacional en busca de retinopatía diabética organizado por la Asociación Mexicana de Retina.

## ESPECIFICACION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

1. Edad.- Variable dimensional continua. Años cumplidos.
2. Sexo.- Variable categórica dicotómica. Masculino o Femenino
3. Tiempo de evolución de la retinopatía diabética. Variable dimensional continua. Años cumplidos con el diagnóstico de DM. Esta variable hace referencia a los años de evolución de la diabetes mellitus. Para la obtención de ésta variable se toma como tiempo 0 el momento de diagnóstico de DM.
4. Tipo de retinopatía diabética. Variable categórica dicotómica. Retinopatía diabética proliferativa y retinopatía diabética no proliferativa. Esta variable se determinó por el diagnóstico clínico de un experto en retina. En caso de que ambos ojos tengan una clasificación de retinopatía diferente se consignará aquel con una gravedad mayor.
5. Alelos HLA. Variable categórica.
6. EMCS. Variable categórica dicotómica. Presencia y Ausencia. Determinada por el diagnóstico clínico de un experto en retina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **METODO Y PROCESO DE CAPTACION DE LA INFORMACION**

1. Obtención de la población, invitación a participar y firma de consentimiento informado.
2. Historia clínica y oftalmológica completa incluyendo tiempo de diagnóstico de DM.
3. Clasificación de la retinopatía diabética.
4. Determinación de HLA. Se extrajo DNA de células mononucleares de sangre periférica, utilizando la técnica de expulsión salina (Salting Out). Las regiones HLA-DR-B1, B3, B4 y B5 se amplificaron usando la técnica de reacción de polimerasa en cadena. Los alelos de cada uno de los loci se determinaron por hibridación del DNA con sondas de oligonucleótidos específicos de alelo.

## **ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACION**

Se formaron dos grupos: el de RDNP y el de RDP. Estos dos grupos se compararon en sus frecuencias de HLA-DR pareados con tiempo de evolución de DM(más de 10 años). A su vez estos grupos pareados por tiempo de evolución de DM se compararon con un grupo de control de sujetos sanos mestizos mexicanos (n=198 alelos). Las diferencias y su significado estocástico se determinaron mediante pruebas no paramétricas. Los riesgos se calcularon mediante razones de momios

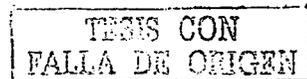
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características generales de los pacientes con retinopatía diabética en estudio. Como se observa el promedio de edad se encuentra en la séptima década de la vida y existe un ligero predominio del sexo femenino.

En la tabla 2 se observan y comparan las características generales de los pacientes en estudio agrupados por el tipo de retinopatía diabética que presentan. Aquí se observa que los pacientes con RDP presentan una edad y un tiempo de evolución de su DM mayor que los pacientes con RDNP ( $p= 0.016$  y  $0.01$  respectivamente). No se encuentran diferencias significativas en cuanto al predominio del sexo.

La tabla 3 ilustra la distribución de las frecuencias de los alelos del locus HLA-DRB1 en individuos sanos mestizos mexicanos y en los pacientes con DMII y RD en estudio. Como puede verse los alelos más frecuentes en los individuos sanos fueron: El HLA-DR4 (23.7), DR8 (16.7), DR7 (11.1), DR14 (10.6) y DR11 (10.1). Como se observa las frecuencias de los alelos DRB1 en los pacientes mestizos mexicanos con DMII y RD presentan una distribución similar, difiriendo solo en el DR-11 el cual se encuentra estocásticamente disminuido en los pacientes con RD ( $p=0.043$ ).



La tabla 4 muestra la comparación entre los pacientes con RDNP y los pacientes con RDP con más de 10 años de evolución de DM. Como puede notarse el alelo distintivo entre los dos grupos de pacientes fue el HLA-DR7, el cual fue 2 veces más frecuente en los pacientes con RDNP que en los pacientes con RDP ( $p= 0.01$ ,  $RM= 3.49$  [IC95% 1.29-9.43]).

## DISCUSION

El presente trabajo muestra dos alelos de protección al desarrollo de RD; Uno de ellos a la DMII y/o a la retinopatía en general (DR11) y otro al desarrollo de retinopatía proliferativa (DR7).

Los resultados muestra que el HLA-DR11 se encuentra disminuido en pacientes mexicanos con DMII y con RD comparado con una frecuencia mayor de éste alelo en población sana mestiza mexicana. También muestra que el HLA-DR7 parece ser un alelo protector para la evolución a enfermedad proliferativa después de 10 años de evolución de DM.

En nuestro conocimiento éste trabajo muestra por primera vez en pacientes mexicanos con DMII la asociación (positiva o negativa) de marcadores genéticos del CMH con el desarrollo de RD y al parecer no existe en la literatura ningún otro estudio que explore dicha asociación en otros grupos étnicos; Solo existen reportes de asociaciones en pacientes con DMI autoinmune <sup>13,15,19-24</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El mecanismo por el cual se ejerce la susceptibilidad o la protección a las enfermedades a partir de los genes del MHC esta poco entendido; Sin embargo, es conocido que el producto de dichos genes puede interactuar con agentes infecciosos sobretodo de tipo viral. En la DMI parece participar de manera directa la infección por CMV pero no esta claro que también participe en el desarrollo de la RDP. De cualquier manera, los individuos susceptibles a DMI y RD tienen en común la presencia de los alelos DR3 y DR4 <sup>25</sup>. En este trabajo en pacientes con DMII solo el primero de ellos mostró aumento aunque no significativo en el grupo de pacientes comparado con los individuos sanos

por lo que hasta el momento es difícil precisar si existe un mecanismo de susceptibilidad ejercido por los genes de MHC. De cualquier forma, es interesante la asociación negativa significativa encontrada del HLA-DR11 en el grupo con DMII y RD al compararla con los individuos sanos. Este hecho sugiere un mecanismo particular en que la ausencia o disminución de DR11 se asocia con el hecho de desarrollar DMII en población mestiza mexicana y/o al desarrollo de retinopatía en general. Para esclarecer exactamente ésta asociación es necesario estudiar un grupo más amplio de pacientes que incluyan diabéticos de cierto tiempo de evolución sin retinopatía.

Un hallazgo interesante es el aumento del alelo DR7 en pacientes con RDNP de más de 10 o más años de evolución. Es sabido que los pacientes diabéticos mexicanos tienden a presentar formas de retinopatía más severas y a un tiempo mas temprano que otras etnias <sup>6,11,17</sup>. El hecho de que pacientes con 10 o más años de evolución y que no presenten RDP tengan aumento en la frecuencia de DR7 nos habla de un papel protector de éste alelo para el desarrollo de formas graves de la enfermedad. El mecanismo por el cual se ejerce dicha protección no es claro.

TEMAS CON  
FALLA DE ORIGEN

La retinopatía diabética es particularmente frecuente en diabéticos mexicanos <sup>6,11,17</sup> y en ellos es también frecuente la resistencia a la insulina, la cual es promovida por moléculas proinflamatorias particularmente el factor de necrosis tumoral (TNF). Se sabe que los diabéticos son proclives a las infecciones por lo que durante el curso de las mismas el sistema inmune defiende al paciente produciendo las linfocinas propias de la inflamación. Si un individuo como consecuencia de la infección produce grandes cantidades de TNF, éste aún cuando defienda contra la infección induciría resistencia a la insulina por lo que ambos defectos, diabetes y resistencia a la insulina, en el marco de grandes cantidades de TNF <sup>26-28</sup> induce la liberación de hormona del crecimiento la

que en individuos genéticamente susceptibles (ausencia de DR-11) induciría retinopatía diabética.

En conclusión estos datos sugieren que la susceptibilidad (disminución o ausencia de DR-11) al desarrollo de DMII y/o retinopatía parece tener una forma de herencia recesiva y el de la protección para el desarrollo de formas graves (ejercida por el DR7) una forma de herencia dominante. Para confirmar las hipótesis aquí planteadas se hace mandatorio el estudio de familias (padres, hermanos e hijos) de diabéticos con y sin retinopatía controlados por tiempos de evolución de DM.

#### **ETICA DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS RIESGOSOS**

El estudio solo cuenta con un procedimiento invasivo que consiste en la determinación de HLA mediante la obtención de sangre periférica la cual fue llevada a cabo con las medidas de asepsia y antisepsia de calidad que permitieran la seguridad del paciente. A todos los pacientes se les informó de estos procedimientos y firmaron una hoja de consentimiento informado. El protocolo cumple con todos los señalamientos de la Declaración de Helsinki.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. 1994; México: Secretaría de Salud.
2. Haffner SM, Stem M, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson J. Incidence of type II diabetes in Mexican American. *Diabetes Care* 1991; 14:102-108.
3. Haffner SM, Stem M, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson J. Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body-fat distribution. *Diabetes* 1990; 39:283-288.
4. Phillips M, Del Rio I, Quiroz-Mercado H. Opportunities for cost reduction in diabetic retinopathy treatment: Case study from Mexico. *Bull of PAHO* 1994; 28:50-60.
5. Phillips M, Salmeron J. Diabetes in Mexico a serious and growing problem. *World Health Stat Q* 1992; 45:338-346.
6. Stem M, Gonzalez C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP. Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992; 41:484-492.
7. De Olivera F. Pericites in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996; 50:134-143.
8. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care* 1998; 21:1230-1235.
9. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early

TIENE CON  
FALLA DE ORIGEN

Treatment Diabetic Retinopathy Study Report E18. Invest Ophthalmol Vis Sci  
1998; 39:233-252.

10. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantray K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996; 114:1079-1084.
11. Malacara HJ, Huerta FM. Estudios epidemiológicos sobre el desarrollo de retinopatía y nefropatía diabética. 1997.
12. Cárdenas VF. Oftalmopatía Diabética. In: Anonymous Tratado de Diabetología. 1997:695-722.
13. El-Asrar AM. Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics. Int Ophthalmol 1998; 22:155-161.
14. Rahi AHS, Addison DJ. Autoimmunity and the outer retina. Trans Ophthalmol Soc VK 1983; 103:428
15. Dornan TL, Ting A, McPherson CK, Peckar CO, Mann JI, Turner RC, et al. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. Diabetes 1982; 31:226-231.
16. Barbosa J, Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL, Noreen H, King R, et al. Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1980; 90:148-153.
17. Rodríguez-Villalobos E, Ramírez-Barba EJ, Cervantes-Aguayo F. Frecuencia y oportunidad del diagnóstico en retinopatía diabética. Salud Pública Mex 1994; 36:275-280.

TEMAS CON  
FALLA DE ORIGEN

18. Baudouin C, Fredj-Reygrobellet D, Lapalus P, Gastaud P. Immunohistopathologic findings in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:383-388.
19. Agardh D, Gaur LK, Agardh E, Landin-Olsson M, Agardh CD, Lernmark A. HLA-DQB1\*0201/0302 is associated with severe retinopathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39:1313-1317.
20. Bertrams J, Dewald G, Spitznas M, Rittner C. HLA-A, B, C, DR, Bf, and C2 alleles in insulin-dependent diabetes mellitus with proliferative retinopathy. *Immunobiology* 1980; 158:113-118.
21. Christy M, Nerup J, Platz P, Thomsen M, Ryder LP, Svejgaard A. A review of HLA antigens in longstanding IDDM with and without severe retinopathy. *Horm Metab Res Suppl* 1981; 11:73-77.
22. Cisse A, Chevenne D, Chauffert M, Ndiaye MR, Wade A, Trivin F. [HLA-markers and diabetic retinopathy in the Senegalese population]. *Dakar Med* 1998; 43:29-33.
23. el Haddad OA, Saad MK. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy among Omani diabetics. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:901-906.
24. Kim HK, Kim CH, Kim SW, Park JY, Hong SK, Yoon YH, et al. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:134-138.
25. Lie BA, Todd J, Pociot F, Nerup J. The predisposition to type 1 diabetes linked to the Human Leukocyte Antigen complex includes at least one non-class II gene. *Am J Hum Genet* 1999; 64:793-800.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

26. Moghaddam PH, de Knijf P, Roep BO. Genetic structure of IDDM1: Two separate regions in the Major Histocompatibility Complex contribute to susceptibility or protection. *Diabetes* 1998; 47:263-269.
27. Hamaguchi K, Kimura A, Seki N, Higushi T, Yasunaga S. Analysis of tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in type 1 diabetes: HLA-band DRB1 alleles are primarily associated with the disease in japanese. *Tissue Antigens* 2000; 55:10-16.
28. Qi C, Pekala PH. Tumor Necrosis Factor-alpha induced insulin resistance in adipocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223:128-135.

TEMS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 1**

	<b>%</b>	<b>DS</b>
<b>EDAD</b>	<b>60.41</b>	<b>9.86</b>
<b>Tiempo evolución DM</b>	<b>16.54</b>	<b>9.01</b>
<b>Femeninos</b>	<b>58.3</b>	<b>-</b>
<b>Masculinos</b>	<b>41.7</b>	<b>-</b>
<b>RDNP</b>	<b>52.8</b>	<b>-</b>
<b>RDP</b>	<b>47.2</b>	<b>-</b>

**CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS II Y RETINOPATIA DIABÉTICA  
N= 127**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 2**

	<i>RDNP</i>	<i>RDP</i>	<i>Valor de p</i>
EDAD (años)	58.43 ± 11.44	62.62 ± 7.19	0.016
Tiempo Evolución de DM (años)	14.04 ± 9.23	19.32 ± 7.94	0.01
Femeninos (%)	59.7	56.7	NS
Masculinos (%)	40.3	43.3	NS
<b>N</b>	67	60	

COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS GENERALES  
ENTRE PACIENTES CON RDNP Y RDP

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**TABLA 3**

	Individuos Sanos Mestizos Mexicanos		Pacientes con retinopatía diabética		Significancia <sup>a</sup>
	N	f.g.	N	f.g.	
<b>DR1</b>	10	0.051	10	0.039	NS
<b>DR3</b>	11	0.056	21	0.083	NS
<b>DR4</b>	47	0.237	81	0.319	NS
<b>DR7</b>	22	0.111	23	0.091	NS
<b>DR8</b>	33	0.167	41	0.161	NS
<b>DR9</b>	3	0.015	3	0.012	NS
<b>DR10</b>	1	0.005	3	0.012	NS
<b>DR11</b>	20	0.101	13	0.051	p = 0.043
<b>DR12</b>	2	0.010	4	0.016	NS
<b>DR13</b>	10	0.051	4	0.016	NS
<b>DR14</b>	21	0.106	22	0.087	NS
<b>DR15</b>	13	0.066	16	0.063	NS
<b>DR16</b>	5	0.025	13	0.051	NS
<b>Total</b>	198	1.0	254	1.0	

COMPARACION DE LA DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS GÉNICAS ENTRE INDIVIDUOS SANOS MESTIZOS MEXICANOS Y PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA

**TABLA 4**

	Pacientes con RDNP		Pacientes con RDP		Significancia
	N	f.g.	N	f.g.	
<b>DR1</b>	7	0.08	3	0.028	NS
<b>DR3</b>	5	0.057	13	0.12	NS
<b>DR4</b>	27	0.307	33	0.306	NS
<b>DR7</b>	15	0.17	6	0.056	P= 0.01 RM= 3.49 (1.29-9.43)
<b>DR8</b>	12	0.136	16	0.148	NS
<b>DR9</b>	1	0.011	2	0.019	NS
<b>DR10</b>	0	0	1	0.009	NS
<b>DR11</b>	3	0.034	8	0.074	NS
<b>DR12</b>	2	0.023	2	0.019	NS
<b>DR13</b>	1	0.011	1	0.009	NS
<b>DR14</b>	5	0.057	15	0.139	NS
<b>DR15</b>	7	0.08	4	0.037	NS
<b>DR16</b>	3	0.034	4	0.037	NS
<b>Total</b>	88	1.0	108	1.0	

COMPARACION DE LA DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS GÉNICAS ENTRE PACIENTES CON RETINOPATÍA NO PROLIFERATIVA Y PROLIFERATIVA CON 10 O MÁS AÑOS DE EVOLUCIÓN DE DM II