



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

## **FACULTAD DE QUÍMICA**

**META-ANÁLISIS: ASOCIACIÓN ENTRE EL  
POLIMORFISMO Q192R DEL GEN DE LA  
PARAOXONASA 1 EN PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 2.**

## **TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

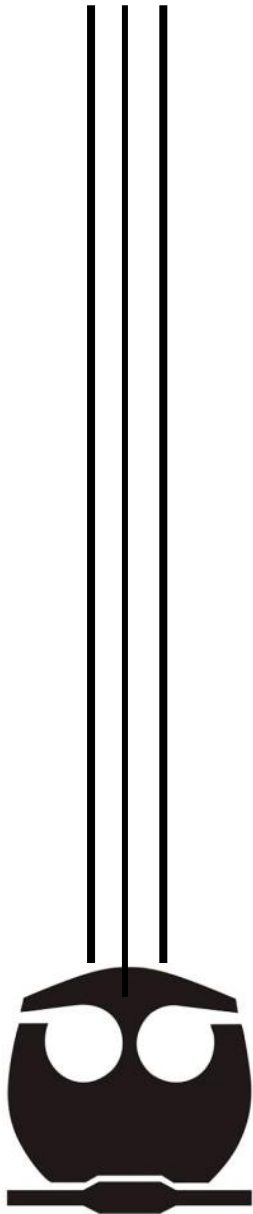
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :**

**ITZEL MONSERRAT BONOLA  
JUSTINIANI**

**ASESORA : DRA. JIMENEZ OSORIO ANGELICA S.**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX 2023**





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.



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.

# **JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE: Dr. CRUZ GARCÍA FELIPE**

**VOCAL: Dr. PEDRAZA CHAVERRI JOSE**

**SECRETARIO: Dra. JIMENEZ OSORIO ANGELICA SARAI**

**1er. SUPLENTE: Dra. COELLO COUTIÑO MARTHA PATRICIA**

**2do. SUPLENTE: Dr. CUEVAS VELAZQUEZ CESAR LUIS**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA: DRA. ANGELICA SARAI JIMENEZ OSORIO**

**SUSTENTANTE: ITZEL MONSERRAT BONOLA JUSTINIANI**

# AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme el conocimiento y las herramientas que me permitieron sentar las bases de mi desarrollo profesional.

A mis asesores, por todo su apoyo, guía y confianza durante el desarrollo de este trabajo.

A mis padres, Yuriko Justiniani y Raúl Bonola, que nunca han escatimado esfuerzos para impulsarme en cumplir mis metas. Gracias por todo el apoyo y cariño brindado durante toda mi vida.

A mi hermana Karen Bonola, por su compañía y comprensión.

A mis amigos por tener siempre las palabras correctas para impulsarme a conseguir mis objetivos, por no dejarme sola en las adversidades que se presentaron durante la carrera y por siempre ser el mejor equipo.

A Popy, Maní, Canelo, Vaca y Pinto, por esperar mi llegada para recibirme con amor y brindarme mucha fuerza todos los días. Gracias a Popy por trasnochar conmigo, nunca me sentí sola en aquellas noches de estudio.

*“Elige un trabajo que te guste y no tendrás*

*que trabajar ni un día de tu vida” ...*

# ÍNDICE

<b>1.0 INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2.0 OBJETIVOS</b> .....	9
<b>2.1 Objetivo general</b> .....	9
<b>2.2 Objetivos particulares</b> .....	9
<b>3.0 ANTECEDENTES</b> .....	10
<b>3.1 Diabetes Mellitus</b> .....	10
<b>3.2 Diabetes tipo 2</b> .....	10
<b>3.3 Lipoproteínas de alta densidad y su papel en la diabetes tipo 2</b> .....	12
<b>3.4 Estrés Oxidante</b> .....	13
<b>3.5 Estrés oxidante y su asociación con la diabetes tipo 2</b> .....	14
<b>3.6 Paraoxonasa 1</b> .....	15
<b>3.7 Polimorfismos genéticos</b> .....	16
<b>3.8 Polimorfismos genéticos en la enzima paraoxonasa 1</b> .....	17
<b>4.0 METODOLOGÍA</b> .....	18
<b>4.1 Análisis estadístico</b> .....	18
<b>5.0 RESULTADOS</b> .....	19
<b>6.0 DISCUSIÓN</b> .....	22
<b>7.0 CONCLUSIÓN</b> .....	23
<b>8.0 REFERENCIAS</b> .....	23
<b>9.0 ANEXOS</b> .....	28

# ABREVIATURAS

**·OH:** Radical hidroxilo

**ApoA1:** Apolipoproteína A1

**CAT:** Catalasa

**IC:** Intervalo de confianza.

**DG:** Diabetes gestacional

**DM:** Diabetes mellitus

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**DT1:** Diabetes tipo 1

**DT2:** Diabetes tipo 2

**ECV:** Enfermedades cardiovasculares

**EO:** Estrés oxidante

**EROs:** Especies reactivas de oxígeno

**GPx:** Glutación peroxidasa

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de hidrógeno

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad

**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad

**OR:** Razón de probabilidad.

**ox-LDL:** Lipoproteínas de baja densidad oxidadas

**PON1:** Paraoxonasa

**SOD:** Superóxido dismutasa

# RESUMEN

**Antecedentes:** La DM es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica originada por la interacción de factores ambientales y genéticos. En la actualidad la DM en México representa un grave problema de salud, económico y social.

La diabetes tipo 2 (DT2) es caracterizada por hiperglucemia crónica, resistencia y defecto en la secreción de insulina contribuyendo al aumento de la producción de glucosa en el hígado y disminución de la captación de glucosa. Existe una estrecha relación entre la DM y la pérdida de balance en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante.

La paraoxonasa 1 (PON1) es una glucoproteína sintetizada en el hígado, unida a la apolipoproteína A1 de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que protege de la oxidación tanto las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como a las HDL. Los polimorfismos de la región codificante que afectan la actividad de la PON1 son la sustitución del aminoácido glutamina (Q) por arginina (R) en posición 192 y leucina (L) por metionina (M) en posición 55. La variación genética PON1-Q192R podría ser importante en diversas enfermedades incluidas la DT2. De acuerdo con los estudios previamente publicados, la asociación del polimorfismo Q192R en pacientes con DT2 no es clara.

En el presente trabajo, mediante la realización de un meta-análisis se pretende evaluar la asociación del polimorfismo Q192R con la DT2 en diferentes poblaciones.

**Métodos:** Se llevaron a cabo búsquedas en las bases de datos durante el periodo de noviembre del año 2020 hasta noviembre del año 2021. Se utilizaron los datos de razón de probabilidad (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% para estimar la relación entre el polimorfismo PON1-Q192R con la DT2, comparando los genotipos RR, QQ y QR. Todos los análisis se realizaron con el software de análisis estadístico R 4.0.4.

**Resultados:** Se incluyeron al meta-análisis 11 artículos que contaron con todos los criterios deseados. Los resultados mostraron que en 8 artículos el genotipo RR representa ser un factor de riesgo, en 2 un factor protector y 1 no se encontró relación que estimara una protección o riesgo por parte del genotipo RR. El intervalo de predicción, así como los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios determinaron que el genotipo RR representa un factor de riesgo significativo para la DT2. Finalmente, el estadístico  $I^2$  indicó que el grupo de estudios es tiene un porcentaje bajo de heterogeneidad.

**Conclusiones:** El presente meta-análisis demostró que el genotipo RR representa un aumento en la probabilidad de presentar DT2 en la población.



# 1.0 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre conocido como hiperglucemia [1].

La hiperglucemia ocurre cuando el páncreas ya no puede producir insulina, o cuando el cuerpo no puede hacer buen uso de la que produce. La insulina es una hormona producida por el páncreas, que actúa como una llave para permitir que la glucosa de los alimentos pase del torrente sanguíneo a las células del cuerpo para producir energía [2].

Existen tres tipos prevalentes de Diabetes Mellitus (DM): diabetes tipo 1 (DT1) caracterizada porque el páncreas no genera insulina, diabetes gestacional (DG) desarrollada durante el embarazo en donde el cuerpo no puede producir suficiente insulina y diabetes tipo 2 (DT2) caracterizada por una resistencia a la insulina. La DT2 es una enfermedad multifactorial con un componente genético sustancial que se cree que es de naturaleza poligénica, por lo tanto, es probable que variantes genéticas contribuyan a la fisiopatología de la DT2. Por ello, además de las diferencias étnicas, el estilo de vida y el medio ambiente, es importante examinar los polimorfismos genéticos que pudieran estar relacionados con la enfermedad [3].

El estrés oxidante (EO) es un factor de riesgo importante subyacente para el desarrollo de la DT2. Como resultado del EO crónico, hay un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y una disminución en los mecanismos antioxidantes, incrementando el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, disfunción de las células  $\beta$ , dislipidemia, intolerancia a la glucosa y que, en última instancia, conducen a la DT2 [4].

Entre las proteínas que tienen un importante papel en este proceso es la paraoxonasa 1 (PON1), una esterasa sérica sintetizada en el hígado que se secreta a la sangre, la cual se une físicamente a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) promoviendo su función anticoagulante, antiinflamatoria y antioxidante. Esta última se observa cuando se reducen los niveles de lípidos oxidados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y metabolizando peróxidos de ésteres de colesterol [5,6].

El gen *PON1* ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 contiene dos polimorfismos de aminoácidos asociados a la modificación de la función de la proteína y varían ampliamente entre individuos y poblaciones; la variante L55M sustitución de leucina (L) por metionina (M) en el codón 55 (L55M; rs854560) y la variante Q192R sustitución de guanina (G) por adenina (A) provocando una sustitución del aminoácido glutamina (Q) por arginina (R) en el codón 192 (Q192R; rs662). Según los estudios, la variabilidad genética de la posición 192 y 55 de la PON1 aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y enfermedades cerebrovasculares [7,8,9].

Ha habido un interés creciente en documentar la relación de la PON1 en diversas enfermedades, incluida la DT2.

De acuerdo con los estudios previamente publicados, la asociación del polimorfismo Q192R en pacientes diabéticos no es clara. Por lo anterior se propone analizar la evidencia hasta ahora publicada, de la asociación del polimorfismo Q192R con la DT2 mediante un meta-análisis.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

Realizar un meta-análisis enfocado en el polimorfismo Q192R del gen *PON1* y su asociación con la DT2.

### **2.2 Objetivos particulares**

- Identificar los estudios publicados que evalúen la asociación del polimorfismo Q192R con la DT2.
- Realizar un análisis estadístico para interpretar la tendencia del efecto asociado entre el polimorfismo Q192R con la DT2 entre los resultados obtenidos en diferentes estudios.
- Evaluar la heterogeneidad en los subgrupos de sujetos seleccionados de los diferentes estudios e interpretar sus resultados.

## 3.0 ANTECEDENTES

### 3.1 Diabetes Mellitus

La DM es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica [10], originado por la interacción genético-ambiental que desencadena complicaciones agudas (cetoacidosis y coma hiperosmolar), crónicas microvasculares (retinopatías y neuropatías) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas) [11].

Entre los tipos de diabetes se destacan; DT1, DT2 y DG.

- La DT1 puede desarrollarse a cualquier edad, pero ocurre con mayor frecuencia en niños y adolescentes. Se presenta una destrucción autoinmune de las células  $\beta$ , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, provocando la necesidad de inyecciones diarias de insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre bajo control [2, 12].
- La DT2 es más común en adultos, existe una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina de células  $\beta$  y el cuerpo no hace un buen uso de la insulina que produce. Su principal tratamiento es un estilo de vida saludable, que incluye una mayor actividad física y una dieta adecuada [2, 12].
- La DG es un tipo de diabetes que consiste en niveles altos de glucosa en la sangre durante el embarazo y se asocia con complicaciones tanto para la madre como para el niño.

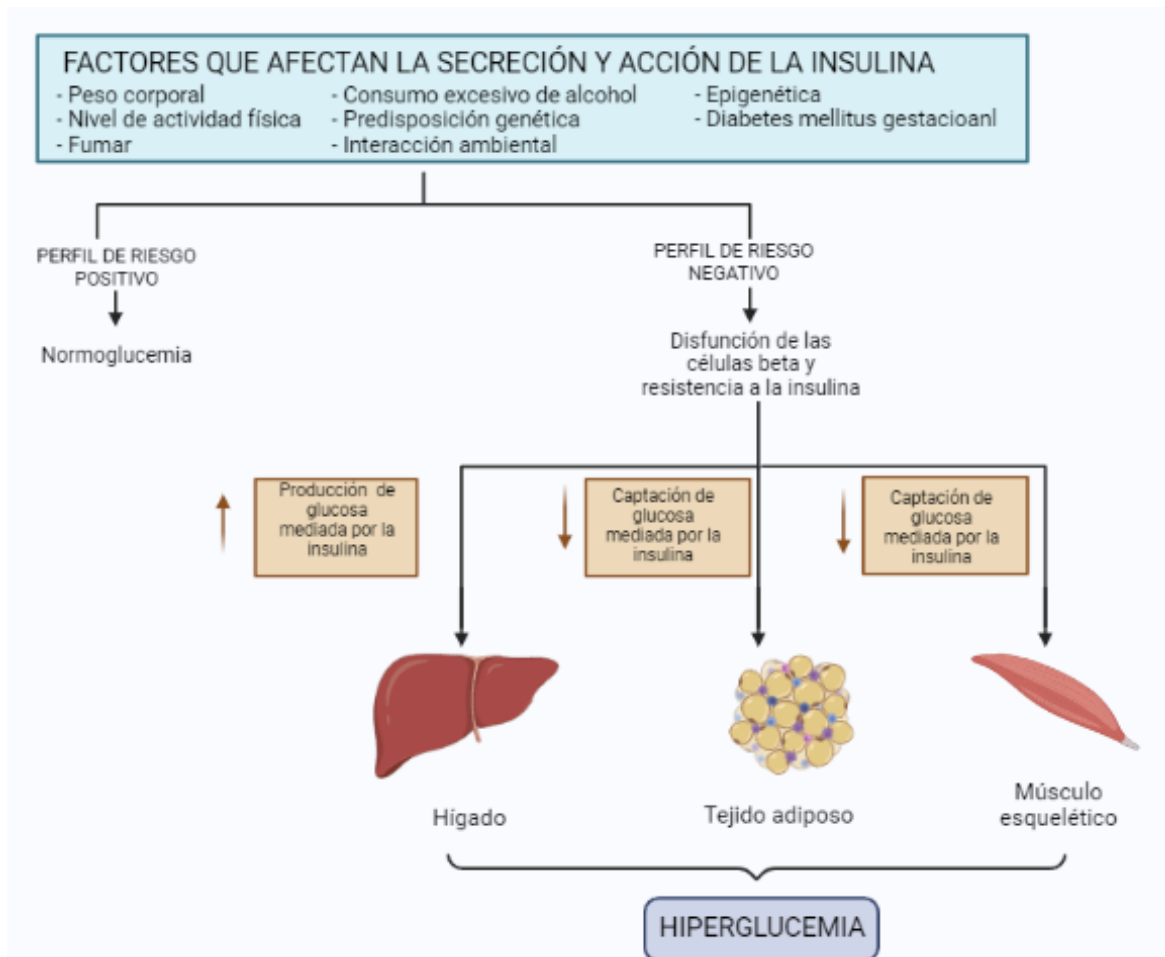
### 3.2 Diabetes tipo 2

La DT2 es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y por sus consecuencias se sitúa como una de las más frecuentes causas de morbilidad y mortalidad [13]. Se define como un trastorno metabólico multifactorial caracterizado por hiperglucemia crónica, resistencia y defecto en la secreción de insulina.

La resistencia a la insulina contribuye al aumento de la producción de glucosa en el hígado y disminución de la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo a un nivel de insulina establecido. Además, la disfunción de las células  $\beta$ .

En las últimas tres décadas, los avances en la epidemiología sobre la DT2 han proporcionado una amplia gama de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

En la DT2 intervienen factores ambientales y genéticos. Los antecedentes familiares de la enfermedad son un factor de riesgo, sin embargo, factores como un nivel bajo de actividad, una dieta deficiente y un peso excesivo aumentan significativamente el riesgo de una persona a desarrollar DT2. También se conocen otros factores de riesgo, como la raza o etnia, la edad superior a los 45 años, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y los antecedentes de DG [12]. **(Figura 1)**



**Figura 1. Fisiopatología de la hiperglucemia en la DT2.** La secreción de insulina de las células  $\beta$  del páncreas normalmente reduce la producción de glucosa por parte del hígado y disminuye la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. Una vez que se produce la disfunción de las células  $\beta$  en el páncreas y/o la resistencia a la insulina en el hígado conduce a una cantidad excesiva de glucosa que circula en la sangre [14].

### **3.3 Lipoproteínas de alta densidad y su papel en la diabetes tipo 2**

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son una de las cinco lipoproteínas principales, se producen en el hígado y el intestino; su función principal es extraer el colesterol sobrante de las células y transportarlo al hígado para su eliminación en forma de ácidos biliares y colesterol en las heces [15].

Se ha informado que el HDL funcional posee propiedades antiateroscleróticas y antioxidantes mediante las cuales previene la disfunción endotelial mediada por lipoproteínas de baja densidad oxidada (ox-LDL) [16].

Las HDL adquieren su propiedad antioxidante a través de sus proteínas asociadas como son la paraoxonasa I (PON1) y la apolipoproteína A1 (ApoA1).

Entre estas proteínas asociadas, la PON1 parece ser el factor más importante al conferir propiedades antioxidantes a las partículas de HDL para proteger a las LDL de la oxidación [17], sin embargo, se ha demostrado que las concentraciones séricas y la actividad de PON1 disminuyen en pacientes con DT2, demostrado un incremento en la circulación de ox-LDL, que a su vez presentan niveles elevados de inflamación y estrés oxidante [5,15].

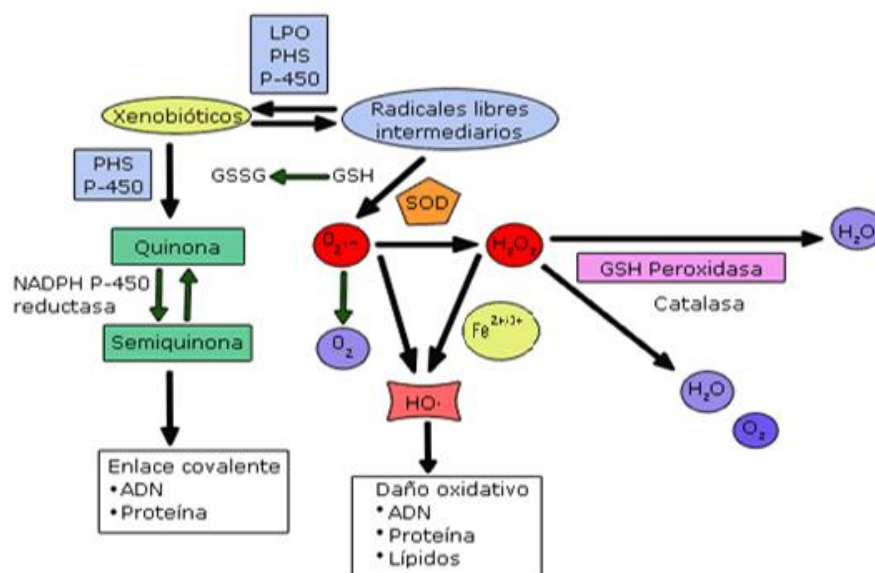
En la DT2, la dislipidemia presenta niveles bajos de HDL, niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos (en particular, lipoproteínas de muy baja densidad) y una preponderancia de LDL proaterogénicas. Este perfil de lípidos es íntimamente asociado con la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidante [15]. El incremento del estrés oxidante (EO) y la inflamación puede conducir a modificaciones estructurales y funcionales de HDL [18]. Como resultado de estos cambios en la composición, las HDL aisladas de pacientes con DT2 tienen una capacidad de salida de colesterol disminuida y una actividad antioxidante defectuosa. Además de la disminución niveles de HDL, los pacientes con DT2 también tienen partículas de HDL disfuncionales [19].

### 3.4 Estrés Oxidante

El EO es un estado de la célula en la cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular, es decir el desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. Este desequilibrio se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular [20]. **(Figura 2)**

Las EROs son originadas por fallas en el proceso de respiración mitocondrial, sin embargo, también hay mecanismos alternativos que contribuyen a su formación, además de funciones indispensables biológicas como el metabolismo de los alimentos, el ejercicio, alteraciones ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, xenobióticos y algunos fármacos [21, 22]. Las EROs más importantes son el anión radical superóxido, el radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y el oxígeno singlete [46].

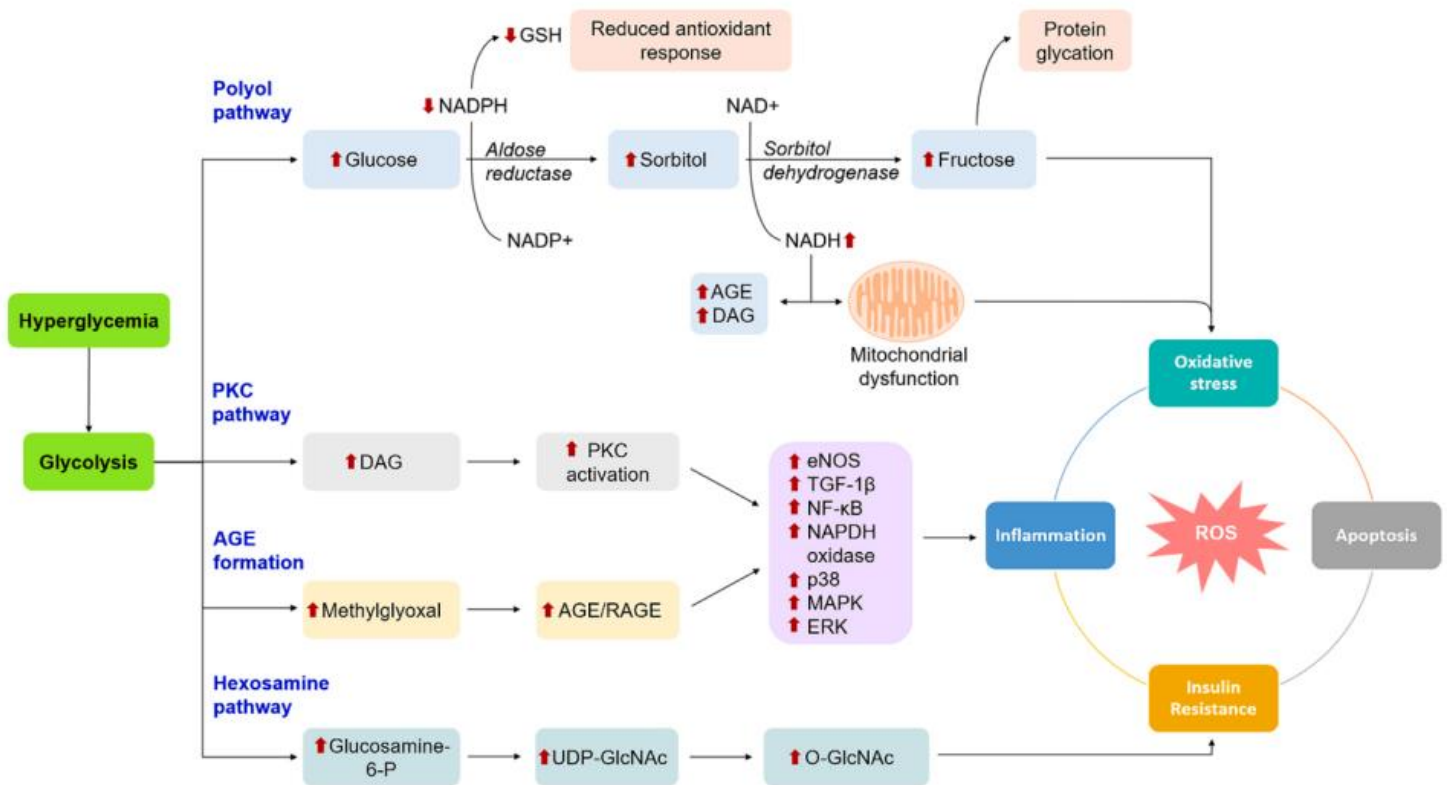
El sistema de defensa antioxidante proporciona una defensa crítica para el sistema biológico al limitar los efectos dañinos de EROs. Existen muchas enzimas antioxidantes, incluidas la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa, catalasa (CAT), paraoxanasa (PON), etc [22].



**Figura 2. Esquema del equilibrio entre los sistemas antioxidantes y prooxidantes en el organismo [23].** Se ha demostrado que el EO participa en una amplia gama de enfermedades, incluida la aterosclerosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alzheimer y cáncer, que ha puesto de manifiesto los múltiples mecanismos por los que los oxidantes contribuyen al daño celular, entre ellas la DM [22, 24].

### 3.5 Estrés oxidante y su asociación con la diabetes tipo 2

La hiperglucemia activa diversas vías metabólicas como son la vía de los polioles, la vía de las hexosaminas, la formación de productos finales de la glicación avanzada, la vía del diacilglicerol y la activación de la proteína cinasa C; como característica común, las vías anteriores conducen a un incremento de EO [5]. **(Figura 3)**



**Figura 3. Vías metabólicas involucradas en la producción de EROs inducida por hiperglucemia [25].**

La glucólisis es la vía principal de descomposición de la glucosa, en la ruta de los polioles, el uso continuo de NADPH conduce a niveles más bajos de GSH y una respuesta antioxidante reducida; el exceso de fructosa y NADH contribuye a la glicación de proteínas, la disfunción mitocondrial y la formación de AGE y diacilglicerol (DAG). El aumento de los niveles de DAG activa la vía de la PKC, junto con el aumento de la formación de AGE, lo que lleva a la activación de diferentes proteínas implicadas en diversas funciones metabólicas. La hiperglucemia también aumenta la vía de la hexosamina y aumenta la formación de O-N-acetilglucosaminilación enlazada (O-GlcNAc). En conjunto, estas vías finalmente convergen, aumentando la producción de ROS, causando estrés oxidante, inflamación, apoptosis y resistencia a la insulina.

Los estudios también han sugerido que el EO media el mal funcionamiento de las células  $\beta$ , lo que resulta en una secreción defectuosa de insulina. Las células  $\beta$  pancreáticas son más vulnerables al daño oxidante inducido por EROs, ya que naturalmente contienen cantidades menores de enzimas antioxidantes como GPx, SOD y CAT [26].

La pérdida de balance en el equilibrio pro-oxidante/antioxidante que se ha observado en la DM puede explicar el daño oxidante que presentan las macromoléculas, dando lugar a alteraciones en el ácido desoxirribonucleico (DNA), las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los nucleótidos [13].

Durante la hiperglucemia, el superóxido se genera cada vez más en la cadena respiratoria mitocondrial, provocando una sobreproducción EROs y en consecuencia, el estrés oxidante, acompañadas de una respuesta antioxidante reducida y alteraciones en las vías de reparación del ADN, representan mecanismos esenciales que subyacen a la fisiopatología de la DT2 y al desarrollo de complicaciones tardías [25].

### 3.6 Paraoxonasa 1

La paraoxonasa 1 (PON1) es miembro de una familia de tres genes: *PON1*, *PON2* y *PON3*, localizados en este orden en el brazo largo del cromosoma siete (q21.3), las tres comparten un 70% de identidad en sus secuencias [27].

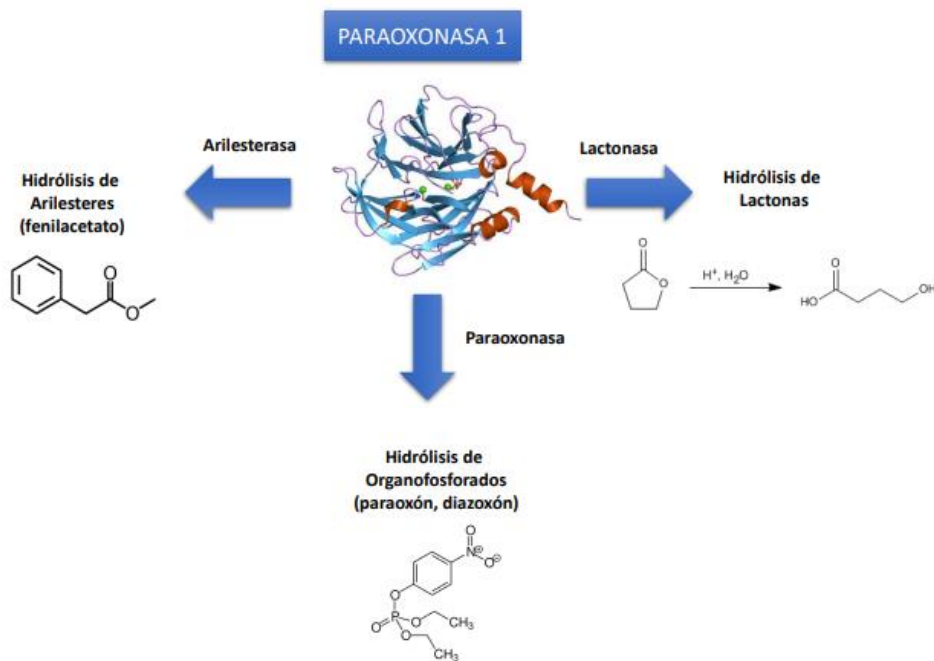
La paraoxonasa se expresa en diferentes tejidos, el gen de la PON 2 es sintetizado en hígado, cerebro, riñón y testículos, tanto la PON3 como la PON1 son sintetizados exclusivamente en el hígado [28].

La enzima PON1 es una glucoproteína calcio dependiente, unida a la apolipoproteína A1 de las HDL. La PON1 protege de la oxidación tanto las lipoproteínas de baja densidad (LDL) como a las HDL. Previene la formación de ox-LDL, inactiva fosfolípidos oxidados derivados de LDL y previene la oxidación de fosfolípidos de las HDL [29].

Se ha descrito que la PON1 cuenta con dos sitios activos, uno donde se catalizan las reacciones de paraoxonasa (hidrolizando compuestos organofosforados como paraoxón, diazoxón, soman, sarín, etc) arilesterasa (hidrolizando arilésteres como el fenilacetato) lactonasa y para la protección contra la oxidación de las LDL [28]. **(Figura 4)**

Se ha supuesto que los efectos protectores de la actividad de PON1 en oposición a la peroxidación de partículas LDL son más importantes en pacientes con DT2 que en sujetos no diabéticos [30]





**Figura 4. Funciones de la Paraoxonasa 1 (PON1).**

### 3.7 Polimorfismos genéticos

Los genomas entre dos individuos contienen aproximadamente el 0,1% de diferencia o variación. Esta variación se llama "polimorfismo" y surge debido a mutaciones, los cuales pueden ser originados por errores en los mecanismos de replicación y reparación del DNA, así como por factores ambientales. Así, las mutaciones pueden tener efectos deletéreos y causar enfermedades [31,32]. Un polimorfismo es la presencia de dos o más formas variantes de una secuencia específica de ADN que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones. [33].

Hay dos posibles formas de polimorfismos a nivel de DNA: de secuencia (polimorfismos de un solo nucleótido) y de longitud (repeticiones cortas y continuas en tándem (STR) y número variable de repeticiones continuas o en tándem (VNTR)) [34].

Cuando un polimorfismo genético (es decir, que afecta a una región del ADN codificante) da resultado una alteración fenotípica, en la mayoría de los casos es perjudicial, ya que puede modificar las características bioquímicas, fisiológicas e incluso morfológicas de la célula, pudiendo originar procesos patológicos. Sólo en casos excepcionales, esta variación o puede ser beneficiosa, dando lugar a una ventaja adaptativa al individuo [35].

### 3.8 Polimorfismos genéticos en la enzima paraoxonasa 1.

La enzima PON1 es una enzima polimórfica, aproximadamente el 60% de la variación en los niveles y la actividad de PON1 está relacionada con los polimorfismos del gen de la enzima [7]. Los polimorfismos de la región codificante que afectan la actividad de la paraoxonasa son la sustitución del aminoácido glutamina (Q) por arginina (R) en posición 192 y leucina (L) por metionina (M) en posición 55 [28].

El polimorfismo Q192R es un determinante importante en la variación de la actividad catalítica hacia sustratos como paraoxon (actividad paraoxonasa), pero no hacia fenilacetato (actividad arilesterasa) [36].

Las aloenzimas 192 R y Q tienen diferentes efectos sobre la oxidación de las LDL; la aloenzima R hidroliza el paraoxon más rápidamente que la aloenzima Q mientras que la aloenzima Q hidroliza diazoxon, somán y sarín más rápidamente que la aloenzima R [36].

La variación genética PON1-Q192R podría ser importante en diversas enfermedades incluidas la DT2, enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales crónicas, sin embargo, no existe unanimidad en cuanto a la asociación de los polimorfismos del gen PON1 con las complicaciones diabéticas. Se ha concluido que los genotipos QR y RR son más comunes en diabéticos en comparación con los controles y puede estar relacionado con la susceptibilidad genética a la DT2 [36, 4], sin embargo también se ha concluido que los genotipos QR y QQ de la PON1 fueron más frecuentes entre los pacientes con complicaciones diabéticas [29], por ello se cree que esta unanimidad puede estar relacionada con el tipo de población estudiada, los hábitos alimentarios y las diferencias en el diseño del estudio [29].

En el presente trabajo, mediante la realización de un meta-análisis se pretende evaluar la asociación del polimorfismo Q192R con la DT2 en diferentes poblaciones.

## 4.0 METODOLOGÍA

Se llevaron a cabo búsquedas en las bases de datos durante el periodo de noviembre del año 2020 hasta noviembre del año 2021, entre las que se encuentran; PubMed, Elsevier, Google Scholar, BidiUNAM y ScienceDirect para la obtención de los estudios incluidos en el meta-análisis. La estrategia de búsqueda se construyó utilizando una combinación de las siguientes palabras: “rs662 genetic variant”, “Variación genética rs662”, “Q192R”, “type 2 diabetes” y “diabetes tipo 2”.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) hombres y mujeres adultos, mayores de 18 años de cualquier región, (2) pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, (3) diseño del estudio comparativo, casos y controles y (4) datos de las frecuencias en los genotipos del polimorfismo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) estudios con sujetos no humanos, (2) informes de casos, cartas y comentarios, (3) datos duplicados de los mismos autores, (4) el texto completo no disponible y (5) estudios sin datos de las frecuencias en los genotipos del polimorfismo.

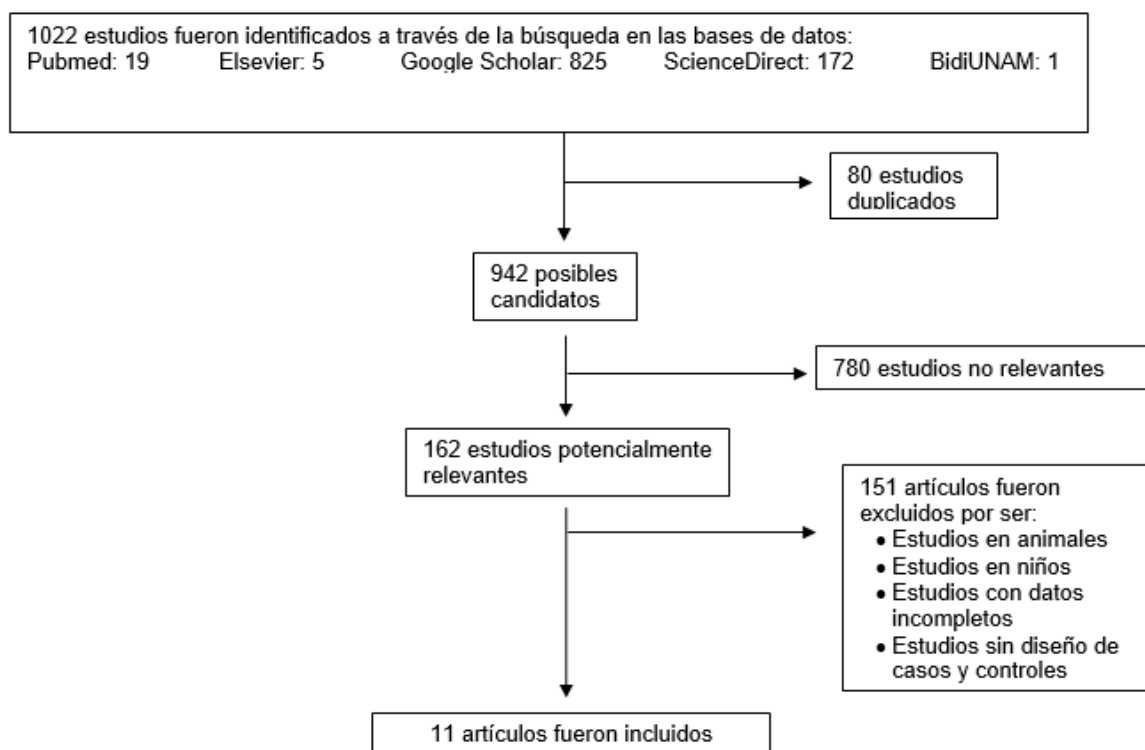
### 4.1 Análisis estadístico

Se utilizaron los datos de razón de probabilidad (OR) e intervalos de confianza (IC) al 95% para estimar la relación entre el polimorfismo PON1-Q192R con la DT2, comparando los genotipos RR, QQ y QR. Se consideró  $P < 0.05$  que indica una diferencia estadísticamente significativa y  $I^2 > 50\%$  como indicador de heterogeneidad entre los estudios. Con base en el análisis anterior, se realizaron sus respectivos diagramas de bosque. Todos los análisis se realizaron con el software de análisis estadístico R 4.0.4.

## 5.0 RESULTADOS

### Búsqueda de literatura y descripción de estudios.

La búsqueda en la literatura involucró un total de 1022 artículos según la estrategia de búsqueda predefinida. 80 estudios fueron excluidos por publicación duplicada y 780 fueron irrelevantes, quedando como resultado 162 potencialmente relevantes. Otros 151 estudios fueron excluidos debido a que eran estudios con niños o animales, estaban incompletos o no contaban con un diseño de estudio de casos y controles. Finalmente 11 artículos que cuentan con todos los criterios deseados se incluyeron en el meta-análisis (**Figura 5**).



**Figura 5. Diagrama de flujo de los resultados a partir de la estrategia de búsqueda y selección de estudios.**

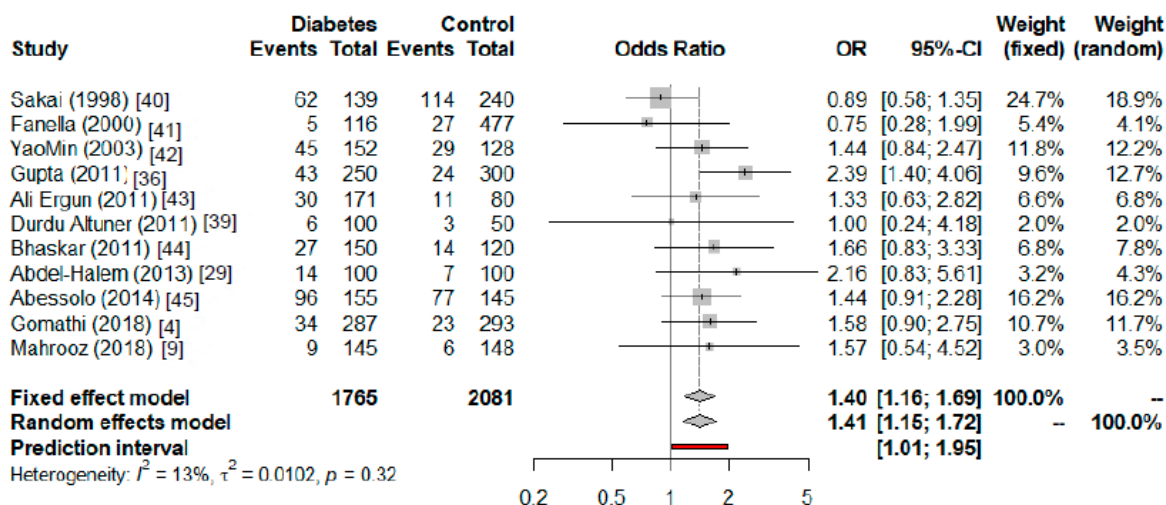
Los datos recopilados fueron: año de publicación del artículo, primer autor, descripción y número de los casos y controles en los genotipos QQ, QR y RR.

Las características generales de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo PON1-Q192R en controles no diabéticos y casos con DT2.**

AÑO	PRIMER AUTOR	CASOS CON DT2				CONTROLES NO DIABÉTICOS			
		n de casos	QQ	QR	RR	n de ctrls	QQ	QR	RR
1998	Sakai	139	14 (10%)	63 (45%)	62 (45%)	240	24 (10%)	102 (43%)	114 (47%)
2000	Sergio Fanella	115	74 (64%)	37 (32%)	5 (4%)	478	276 (58%)	174 (36%)	27 (6%)
2003	YaoMin	152	30 (20%)	77 (51%)	45 (29%)	128	25 (20%)	74 (58%)	29 (22%)
2011	Nidhi Gupta	250	81 (32%)	126 (50%)	43 (18%)	300	168 (56%)	108 (36%)	24 (8%)
2011	Ali Ergun	171	91 (53%)	50 (29%)	30 (18%)	80	38 (48%)	31 (38%)	11 (14%)
2011	Durdu Altuner	100	65 (65%)	29 (29%)	6 (6%)	50	38 (76%)	9 (18%)	3 (6%)
2011	Bhaskar	150	36 (24%)	87 (58%)	27 (18%)	120	40 (33%)	66 (55%)	14 (12%)
2013	Abdel-Halem	100	41 (41%)	45 (45%)	14 (14%)	100	44 (44%)	49 (49%)	7 (7%)
2014	FA Abessolo	155	17 (11%)	42 (27%)	96 (62%)	160	26 (16%)	42 (26%)	77 (48%)
2018	Gomathi	287	112 (39%)	141 (49%)	34 (12%)	293	167 (57%)	103 (35%)	23 (8%)
2018	Mahrooz	145	85 (59%)	51 (35%)	9 (6%)	148	95 (64%)	47 (32%)	6 (4%)

A partir de los resultados obtenidos, el presente meta-análisis muestra los resultados y diagrama de bosque del modelo RR vs QR + QQ (**Figura 6**), debido a que fue el modelo en el que se obtuvo un menor porcentaje de heterogeneidad siendo este aquel que considera un grupo de estudios suficientemente homogéneo en cuanto a los participantes, las intervenciones y los resultados, para proporcionar un resumen significativo. Los dos modelos restantes se pueden observar en el Anexo 1.



**Figura 6. Diagrama de Bosque de la asociación entre el polimorfismo Q192R y la diabetes tipo 2 (DT2) representando el modelo RR vs QR + QQ.**

En la figura 6 se observó que el estudio de Gupta (OR = 2.39, 95% IC= 1.40-4.06) demostró que el genotipo RR representa ser un factor de riesgo significativo en la asociación con la DT2, mientras que los estudios de YaoMin (OR = 1.44, 95% IC= 0.84 – 2.47), Ali Ergun (OR = 1.33, 95% IC= 0.63 – 2.82), Bhaskar (OR = 1.66, 95% IC= 0.83 – 3.33), Abdel-Halem (OR = 2.16, 95% IC= 0.83 – 5.61), Abessolo (OR = 1.44, 95% IC= 0.91 – 2.28), Gomathi (OR = 1.58, 95% IC= 0.90 – 2.75) y Mahrooz (OR = 1.57, 95% IC= 0.54 – 4.52) representaron un factor de riesgo no significativo.

Los estudios de Sakai (OR = 0.89, 95% IC= 0.58 – 1.35) y Fanella (OR = 0.75, 95% IC= 0.28 – 1.99) determinaron que el genotipo RR representa ser un factor protector no significativo.

En el estudio de Durdu Altuner no se encontró relación que estimara una protección o riesgo por parte del genotipo RR (OR=1, 95% IC=0.24-4.18).

El modelo de efectos fijos (OR = 1.40, 95% IC= 1.16-1.69) y el modelo de efectos aleatorios (OR = 1.41, 95% IC= 1.15-1.72) determinaron que el genotipo RR representa un factor de riesgo significativo para la DT2.

El intervalo de predicción estimó un intervalo (95% IC= 1.01;1.95) resultando que el genotipo RR representa un factor de riesgo significativo para la DT2 y el estadístico  $I^2$  ( $I^2=13\%$ ) indicó que el grupo de estudios es suficientemente homogéneo de acuerdo con su porcentaje bajo de heterogeneidad.

## 6.0 DISCUSIÓN

La DT2 representa un reto en cuanto a su prevención, detección y control. Es una enfermedad crónico-degenerativa, y una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo que requiere atención permanente [37]. La DT2 es una enfermedad en donde intervienen factores modificables (nivel bajo de actividad, una dieta deficiente y un peso excesivo) y factores no modificables (ambientales y genéticos) [38]. El estudio de la influencia genética tiene como objetivo las respuestas a las intervenciones/tratamientos, así como prevenir futuras complicaciones de la enfermedad y el desarrollo de comorbilidades como retinopatía, neuropatía, enfermedades cardiovasculares, renales y neurodegenerativas, que se han informado en DT2 [25]. Dentro de los factores genéticos más estudiados se ha relacionado el polimorfismo Q192R del gen de la PON1.

Se ha encontrado que la actividad de la PON1 está influenciada por el polimorfismo Q192R [36], la disminución en la actividad de la enzima altera su expresión y aumenta la producción de EROs, responsabilizándose de múltiples enfermedades que involucran estrés oxidativo; entre las que se encuentran enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer, enfermedades renales y la DM [4, 39].

Hasta ahora, la asociación exacta entre el polimorfismo Q192R del gen *PON1* con la DT2 ha sido investigada entre diversas poblaciones obteniéndose resultados contradictorios y partir de ello, se diseñó el presente meta-análisis con la finalidad de obtener resultados concluyentes.

Los resultados evidenciaron que existe una alta probabilidad de que el genotipo RR represente un factor de riesgo en la DT2. Los estudios incluidos en el presente meta-análisis presentaron un tamaño de muestra pequeño, aumentando la probabilidad de obtener falsos positivos. Es de suma importancia considerar que a mayor tamaño de la muestra, mayor control del error aleatorio; por lo tanto, mayor potencia de la prueba de hipótesis para detectar diferencias de cualquier magnitud cuando éstas existen.

Los estudios que presentaron un OR <1 fueron el de Sakai y Fanella, siendo estos los dos estudios que presentan las dos fechas de publicación más antiguas en comparación con el resto de los estudios incluidos. Los dos estudios tienen un intervalo de confianza que indica una protección no significativa. El estudio de Sakai sugirió que la discrepancia con otros estudios fue a nivel de población, o estaba relacionada con la heterogeneidad genética dentro de su grupo de estudio.

Algunas limitaciones potenciales para la realización del meta-análisis fueron:

- 1) Los estudios incluidos tienen un diseño de casos y controles, lo que significa que se observó una característica particular en dos grupos en un momento dado.
- 2) Los tamaños de muestra reportados son pequeños.
- 3) El número de estudios incluidos es limitado, lo que contribuye a la baja potencia de la prueba estadística para el sesgo de publicación.

- 4) Dado que los ensayos se realizaron en diferentes países y diferentes grupos étnicos, la variación en los antecedentes genéticos y ambientales puede tener efectos sobre la susceptibilidad DT2 lo que puede inducir un sesgo de publicación.
- 5) Variedad en la distribución y métodos para determinar las frecuencias genotípicas en los diferentes estudios incluidos.

En cuanto a las fortalezas detectadas en el presente meta-análisis fueron; (1) el uso de criterios de inclusión y exclusión permitió identificar todos los estudios relevantes, (2) uso de un método estadístico riguroso y (3) empleo de un gráfico que organiza estimaciones puntuales e intervalos de confianza para múltiples estudios dando una sugerencia visual de la heterogeneidad de los estudios y el efecto común estimado en una sola figura.

Se sugiere que los polimorfismos genéticos sobre la susceptibilidad de la DT2 sea estudiada en mayor profundidad una vez que se tengan más estudios con tamaño de muestra más grandes para poder realizar una comparación mayor entre diversas poblaciones.

## 7.0 CONCLUSIÓN

El presente meta-análisis demostró que el genotipo RR representa un aumento en la probabilidad de presentar DT2 en la población.

## 8.0 REFERENCIAS

[1] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*. 2021 Jul 28;8(18):2100275.

[2] International Diabetes Federation - What is diabetes [Internet]. idf.org. 2020. Disponible en: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>

[3] Yamada Y, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Kato K, Kameyama T, et al. Assessment of genetic factors for type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Medicine* [Internet]. 2006 Aug 1;18(2):299–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820938/>

[4] Gomathi P, Iyer AC, Murugan PS, Sasikumar S, Raj NBAJ, Ganesan D, et al. Association of paraoxonase-1 gene polymorphisms with insulin resistance in South Indian population. *Gene*. 2018 Abr;650:55–9.

[5] Romero, E., (2014). Estudio de asociación del polimorfismo Q192R rs662 del gen de la paraoxonasa1 en pacientes con diabetes mellitus (Tesis de maestría) Universidad Nacional



[6] Ichikawa K, Konta T, Emi M, Toriyama S, Takasaki S, Ikeda A, et al. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women. *Kidney International*. 2009 Jul;76(2):183–9.

[7] Zargari M, Sharafeddin F, Mahrooz A, Alizadeh A, Masoumi P. The common variant Q192R at the paraoxonase 1 (PON1) gene and its activity are responsible for a portion of the altered antioxidant status in type 2 diabetes. *Experimental Biology and Medicine*. 2016 Jul 24;241(14):1489–96.

[8] Siller-López F, Garzón-Castaño S, Ramos-Márquez ME, Hernández-Cañaveral I. Association of Paraoxonase-1 Q192R (rs662) Single Nucleotide Variation with Cardiovascular Risk in Coffee Harvesters of Central Colombia. *Journal of Toxicology*. 2017;2017:1–8.

[9] Mahrooz A, Hashemi-Soteh MB, Heydari M, Boorank R, Ramazani F, Mahmoudi A, et al. Paraoxonase 1 (PON1)-L55M among common variants in the coding region of the paraoxonase gene family may contribute to the glycemic control in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2018 Sep;484:40–6.

[10] Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología [Internet]*. 2002 Jan;55(5):528–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893202766463>

[11] Sanamé R, Luisa, Figueredo A, Ramírez Estupiñan, Mirtha, Jiménez Rizo, Yaritza. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico [Internet]*. 2016;20(1):98–121. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812016000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009)

[12] ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care [Internet]*. 2021 Dec 16;45(Supplement\_1):S17–38. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)

[13] Calderón Salinas JV, Muñoz Reyes EG, Quintanar Escorza MA. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *REB Revista de educación bioquímica [Internet]*. 2013;32(2):53–66. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-19952013000200002](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952013000200002)

[14] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology [Internet]*. 2017 Dec 8;14(2):88–98. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151>

[15] Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Current Diabetes Reports*. 2008 Feb;8(1):51–9.

[16] Xepapadaki E, Nikdima I, Sagiadinou EC, Zvintzou E, Kypreos KE. HDL and type 2 diabetes: the chicken or the egg? *Diabetologia*. 2021 Jul 13;64(9):1917–26.

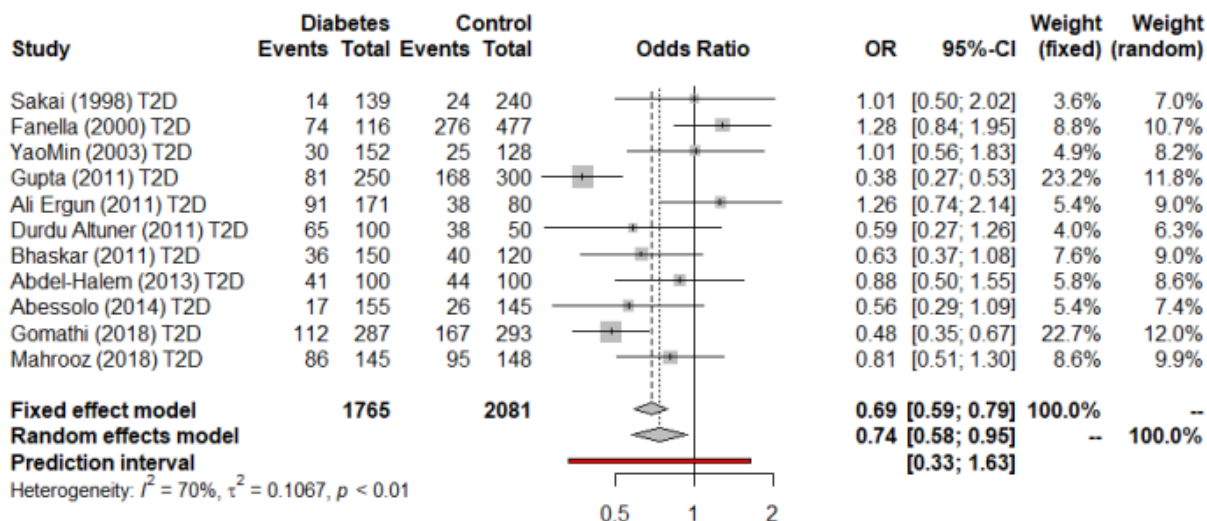
- [17] Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017 Aug 21;440(1-2):167–87.
- [18] Bonizzi A, Piuri G, Corsi F, Cazzola R, Mazzucchelli S. HDL Dysfunctionality: Clinical Relevance of Quality Rather Than Quantity. *Biomedicines*. 2021 Jun 25;9(7):729.
- [19] Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Lipidology*. 2010 Jun;21(3):178–85.
- [20] Del C Ríos, M. (2002). El estrés oxidativo y el destino celular. *Química Viva*, 2(1), 17-28.
- [21] Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2017 Mar 1;21(1):171–86. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812017000100014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014)
- [22] Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021 May;171(2):179–89.
- [23] Núñez-Sellés, A. J. (2013). TERAPIA ANTIOXIDANTE, ESTRÉS OXIDATIVO Y PRODUCTOS ANTIOXIDANTES: RETOS Y OPORTUNIDADES. *Vitae-revista De La Facultad De Quimica Farmaceutica*, 21(1). <http://www.redalyc.org/pdf/1698/169831208009.pdf>.
- [24] Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021 Jun 30;20(9):689–709.
- [25] Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2022 Feb;874-875:503437.
- [26] Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Apr 17];184:114–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584922001228>
- [27] Fridman, O., Fuchs, A. L., Porcile, R., Morales, A. V., & Gariglio, L. O. (2011). Paraoxonasa: Sus múltiples funciones y regulación farmacológica. *Archivos de Cardiología de México*, 81(3), 251–260. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-X1405994011286625>
- [28] Mata C, Lares M, Hernández P. Enzima Paraoxonasa 1 y modulación del Estrés Oxidativo Enzyme paraoxonase 1 and Modulation of Oxidative Stress [Internet]. Available from: <https://biblat.unam.mx/hevila/Sindromecardiometabolico/2013/vol3/no1/2.pdf>

- [29] Helaly MAH, Abdel-Khalek EES, Abdel-Hafez HA, Soliman AW, Daoud EM, Lotfy ZF. Paraoxonase1 55 and 192 gene polymorphisms in an Egyptian population with diabetic complications. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2013 Sep 14;33(4):207–12.
- [30] Adiga U, PB N, TM D. Association of paraoxonase 1 (PON1) activity and insulin resistance models in Type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021 Nov 15; Publish Ahead of Print.
- [31] Shastri BS. SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2009;578:3–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19768584/>
- [32] Antonio M, Caratachea C. REVISTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS medigraphic.com COMUNICACIÓN DE INTERÉS REV INST NAL ENF RESP MEX Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. Segunda Época [Internet]. 2007;20:3. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>
- [33] Polimorfismo | NHGRI [Internet]. Genome.gov. 2019. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>
- [34] Vázquez S. Elaboración de un protocolo para el análisis del polimorfismo de las regiones hipervariables I, II y III de la región control del DNA mitocondrial para la identificación forense, [Tesis de Licenciatura]. México; UNAM; 2022. Recuperado de [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/XR4DI18XNRPE3CXLDLI91UV58XFKR9LVDRREV45F76588NL8NU-05991?func=full-set-set&set\\_number=838401&set\\_entry=000003&format=999](https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/XR4DI18XNRPE3CXLDLI91UV58XFKR9LVDRREV45F76588NL8NU-05991?func=full-set-set&set_number=838401&set_entry=000003&format=999)
- [35] Diversidad del genoma humano: los polimorfismos [Internet]. *www.elsevier.es*. [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13031745>
- [36] Gupta N, Binukumar BK, Singh S, Sunkaria A, Kandimalla R, Bhansali A, et al. Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population. *Gene*. 2011 Nov;487(1):88–95.
- [37] Moreno-Altamirano L, García-García JJ, Soto-Estrada G, Capraro S, Limón-Cruz D. Epidemiología y determinantes sociales asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2 en México. *Revista Médica Del Hospital General De México*. 2014 Jul;77(3):114–23.
- [38] Torrades S. Diabetes mellitus tipo 2. *Offarm* [Internet]. 2006 May 1;25(5):96–101. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-diabetes-mellitus-tipo-2-13088620>
- [39] Altuner D, Ates I, Suzen SH, Koc GV, Aral Y, Karakaya A. The relationship of PON1 QR 192 and LM 55 polymorphisms with serum paraoxonase activities of Turkish diabetic patients. *Toxicology and Industrial Health*. 2011 Apr 19;27(10):873–8.
- [40] SAKAI T, MATSUURA B, ONJI M. Serum Paraoxonase Activity and Genotype Distribution in Japanese Patients with Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*. 1998;37(7):581–4.

- [41] Fanella S, Harris SB, Young TK, Hanley AJG, Zinman B, Connelly PW, et al. Association between PON1 L/M55 Polymorphism and Plasma Lipoproteins in Two Canadian Aboriginal Populations. *cclm*. 2000 May 21;38(5):413–20.
- [42] Hu Y, Tian H, Liu R. Gln–Arg192 polymorphism of paraoxonase 1 is associated with carotid intima-media thickness in patients of type 2 diabetes mellitus of Chinese. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2003 Jul;61(1):21–7.
- [43] Ergun MA, Yurtcu E, Demirci H, Ilhan MN, Barkar V, Yetkin I, et al. PON1 55 and 192 Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Turkish Population. *Biochemical Genetics*. 2010 Sep 7;49(1-2):1–8.
- [44] Bhaskar S, Ganesan M, Chandak GR, Mani R, Idris MM, Khaja N, et al. Association of *PON1* and *APOA5* Gene Polymorphisms in a Cohort of Indian Patients Having Coronary Artery Disease With and Without Type 2 Diabetes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2011 Jul;15(7-8):507–12.
- [45] Abessolo F, Bruno M, N'negue M, Yangou M, Ngou-Milama E. Enzymatic and genetic polymorphisms of paraoxonase-1 in the Gabonese population: the relation to lipid parameters in patients with diabetes. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2012 Jul;17(2):92–9.
- [46] Ortiz Escarza JM, Medina López ME. Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? *Educación Química* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2021 Apr 7];31(1):2. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v31n1/0187-893X-eq-31-01-1.pdf>

## 9.0 ANEXOS

**Anexo 1:** Diagrama de Bosque de la asociación entre el polimorfismo Q192R y la diabetes tipo 2 (DT2) representando el modelo QQ VS QR + RR.



**Anexo 2:** Diagrama de Bosque de la asociación entre el polimorfismo Q192R y la diabetes tipo 2 (DT2) representando el modelo QR VS QQ + RR.

