

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i5.10061>

Asociación de la variante SNV rs11212617 del gen *ATM* con infecciones cutáneas secundarias a diabetes mellitus tipo 2

Association of the SNV rs11212617 variant of the ATM gene with skin infections secondary to type 2 diabetes mellitus.

Carlos Enrique Cabrera Pivaral,^{1,2} Sergio Alberto Ramírez García,³ Víctor Ángel Castañeda Salazar,^{1,2} Jesús Elizarraras Rivas,⁴ Luis Alberto Hernández Osorio,³ Elva Toledo Montero³

Señor editor:

La afección dermatológica de la piel incluye un amplio espectro de enfermedades, entre ellas las dermatosis infecciosas que con mayor frecuencia afectan al paciente diabético.¹ La afección cutánea por la diabetes mellitus tipo 2 se relaciona con la hiperglucemia y los productos finales de glicación avanzada (AGEs). La hiperglucemia aumenta la expresión del inhibidor de cinasas dependientes de ciclina, lo que inhibe la proliferación, diferenciación y migración de los queratinocitos por interrupción del ciclo celular; al bloquear la vía de señalización de la insulina reduce la expresión de queratinas, con esto se modifica la estructura del queratinocito y se altera la función de barrera de la piel, lo que la hace más vulnerable a infecciones.

La hiperglucemia también inhibe la síntesis de proteínas, induciendo apoptosis en las células endoteliales, disminución de la síntesis de óxido nítrico, con fallas en los procesos de fagocitosis y quimiotaxis, lo que favorece el síndrome del leucocito perezoso.¹ También se ha reportado menor actividad de las glándulas sebáceas y desequilibrio en

¹ Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (CUCS), Jalisco, México.

² Centro de Atención Dermatológico MEpiel, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca, México.

⁴ Coordinación de Investigación Delegación Oaxaca, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Recibido: julio 2023

Aceptado: febrero 2024

Correspondencia

Sergio Alberto Ramírez García
sergioNABMSP@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Cabrera-Pivaral CE, Ramírez-García SA, Castañeda-Salazar VA, Elizarraras-Rivas J, Hernández-Osorio LA, Toledo-Montero E. Asociación de la variante SNV rs11212617 del gen *ATM* con infecciones cutáneas secundarias a diabetes mellitus tipo 2. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (5): 722-725.

la composición de los lípidos del estrato córneo debido a la reducción en las concentraciones de ácidos grasos libres. Por tanto, las anomalías en la función de la barrera de la piel de los diabéticos es consecuencia de su fragilidad estructural y de la evolución defectuosa de las células epidérmicas.^{1,2}

Las micosis son el grupo de infecciones cutáneas más frecuentes en los diabéticos, la más común es la candidiasis, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Otras micosis superficiales comunes son la pitiriasis versicolor y las dermatofitosis. En los pies, la infección causada por dermatofitos, además de afectar las uñas, se asocia con la formación de fisuras en los espacios interdigitales y las plantas, lo que favorece el riesgo de sufrir infecciones secundarias. Las infecciones bacterianas por *Staphylococcus* o *Pseudomonas* pueden ser leves o graves y manifestarse como forúnculos, abscesos o celulitis. La erisipela recurrente también es frecuente. La otitis externa por *Pseudomonas* puede ser grave y causar mastoiditis y osteomielitis del hueso temporal, con daño en los nervios y las meninges.²

Con estas consideraciones se proponen como marcadores genéticos de predisposición a las variantes genéticas en el gen *ATM*, ya que este gen codifica para una proteína con varios dominios que regulan, por un lado, la inmunidad innata, así como la resistencia a la insulina, como es el caso del dominio RAD3-MEC-1 o a través del dominio semejante al trifosfato de inosito (IPK3) que regula al sustrato del receptor de insulina y toda su señalización al fosforilar la AMPKinasas, particularmente la variante SNV rs11212617, que consiste en una transversión A>C en un marco de lectura abierto (C11orf65), el cual se ha asociado con diabetes, microalbuminuria y enfermedades cardiovasculares; además, este SNV está validado en México.³

Por lo anterior se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo fue establecer la asociación de la varian-

te SNV rs11212617 del gen *ATM* en infecciones cutáneas secundarias a diabetes mellitus tipo 2. Se incluyeron 552 pacientes diabéticos atendidos en el Centro de Investigación en Medicina Traslacional y de Precisión de Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, de diciembre de 2021 a marzo de 2023, todos ellos de ancestría zapoteca, de los que 252 eran mujeres. A los participantes se les hizo evaluación clínica dermatológica, PCR-genómico de cultivo para el diagnóstico de patógenos bacterianos y fúngicos. Se les extrajeron 5 mL de sangre periférica en tubos Vacutainer para extraer ADN mediante el kit GeneCatcher (Invitrogene).

La variante SNV rs11212617 del gen *ATM* fue genotipificada por PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*) y electroforesis por isoelectroenfoque por SSCP (*single-strand chain polymorphism*), corroborado por secuenciación automatizada, como lo reportó previamente el grupo de trabajo.³

Al considerar que el grado de control metabólico predispone infecciones asociadas con el estado de inmunosupresión, se determinó el porcentaje de hemoglobina glucosilada A1C (por inmunocromatografía portátil), que es un indicador del control de tres meses previos a la toma.

Se encontró que las infecciones micóticas fueron más frecuentes en los diabéticos, sobresalió la pitiriasis versicolor (**Cuadro 1**). De las infecciones bacterianas, la más frecuente fue la erisipela recurrente.

Los pacientes con infecciones oportunistas micóticas mostraron un valor $p = 0.001$ para la prueba t en comparación con los que tenían infecciones bacterianas, con concentraciones más altas de hemoglobina glucosilada (A1C). Se encontró asociación positiva con la infección por mucormicosis; el factor de protección es el genotipo homocigoto A (AA), mediante modelo codominante. De manera similar, por medio

Cuadro 1. Prevalencia de las infecciones cutáneas en diabéticos y la asociación con el SNV rs11212617 del gen *ATM*

Infección reportada corroborada por PCR genómico	Número de casos	Distribución de genotipos del SNV rs11212617 (número de sujetos)	Porcentaje de hemoglobina glucosilada	Prueba de asociación
Mucormicosis facial	6/552	CC=5 AC=1	12.75	χ^2 Yates = 6.418, p dos colas = 0.01129 Razón de riesgo = 0.08631 IC95%: 0.01064-0.6999. Siendo factor de protección el genotipo homocigoto A (AA) mediante modelo codominante
Candidiasis	17/552	AA=9 AC=5 CC=3	12.81	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
Pitiriasis versicolor	132/552	AA=98 AC=32 CC=2	10.50	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
Actinomicosis	75/552	AA=51 AC=20 CC=4	13.78	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
<i>Staphylococcus</i> asociado con forunculosis, abscesos o celulitis	31/552	AA=15 AC=16 CC=0	9.45	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
<i>Pseudomonas</i> asociadas con forunculosis, abscesos o celulitis	3/552	AA=0 AC=3 CC=0	10.6	No valorable
Erisipela recurrente	116/552	AA=90 AC=25 CC=1	7.35	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
Otitis externa por <i>Pseudomonas</i>	9/552	AA=2 AC=7 CC=1	8.41	χ^2 Yates = 6.865, p dos colas = 0.008790 Razón de riesgo = 0.2051, IC95%: 0.05511- 0.7636. Siendo factor de protección el genotipo homocigoto A (AA) mediante modelo dominante
Diabéticos con infección	389/552	AA=265 AC=109 CC=15	10.70	No fue significativa la distribución por ningún modelo de epidemiología genética
Diabéticos sin afección cutánea	163/552	AA=111 AC=49 CC=3	6.89	No aplica. Grupo control

de un modelo dominante de otitis externa (por *Pseudomonas*) el genotipo de protección es el homocigoto A (AA). En general, no se encontró asociación del SNV rs11212617 con la predisposición global a las infecciones cutáneas.

Este estudio es el primero de la bibliografía que muestra la predisposición a mucormicosis y otitis externa por *Pseudomonas*. Sin embargo, tendrá que ser corroborado por estudios de réplica epidemiológicos. La protección en el caso de los portadores homocigotos AA probablemente se relacione con la mayor expresión de ATM asociada con SNV rs11212617 y mejor sensibilidad a la insulina, lo que regula positivamente la cascada de señalización de insulina. Lo anterior debe corroborarse en estudios de transcriptómica y proteómica, que escapó al objetivo de este estudio.

En términos epidemiológicos, es el primer reporte en el estado de Oaxaca que muestra la prevalencia de las principales infecciones que afectan a los diabéticos en población amerindia del estado de Oaxaca. Ciertamente corrobora que el principal factor determinante de las in-

fecciones es el control metabólico porque todos los casos tenían diversos grados de descontrol metabólico.⁴ **Cuadro 1**

Agradecimiento

A la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC, por el financiamiento.

REFERENCIAS

1. Ramos-Valdés MC, Ríos-González JJ, von-Drateln CR. Manifestaciones cutáneas en la diabetes mellitus. En: Calzada de León R, Escalante-Herrera A, editores. Enfermedades endocrinas en niños y adultos. 1ª ed. Intersistemas/Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 2000: 435-439.
2. Crizón-Díaz DP, Morales-Cardona CA. Manifestaciones dermatológicas de la diabetes: clasificación y diagnóstico. *Iatreia* 2020; 33 (3): 239-50. DOI 10.17533/udea.iatreia.58
3. Montaña-Montejano CB, García-Cruz D, Sánchez-Corona J, Ortega HV, Ramírez-García SA. Alta frecuencia del alelo ancestral del polimorfismo SNV rs11212617 del gen ATM en población mestiza mexicana del noroccidente. *Cir Cir* 2022; 90 (2): 278-281. doi: 10.24875/CIRU.21000561
4. Calderón DC, Rivera A, Medina A. Diabetes mellitus y sus diferentes manifestaciones dermatológicas. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Anom Metab* 2017; 4 (3): 33-40. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.134>

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

