

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs741301 DEL GEN ELMO1 CON
ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2 DE CHIHUAHUA, MÉXICO.**

POR:

YULIANA MARTÍNEZ NAVA

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

AGOSTO 2024

INVESTIGADORES COLABORADORES

Nombre: Irene Leal Solis (Leal-Berumen), Ph.D.

Cargo: Profesor Investigador Titular "C",
Responsable del Laboratorio de Biología Molecular
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua.

Nombre: D.C. Verónica Loera Castañeda

Cargo: Profesor Investigador Titular "C", Genómica, CIIDIR-Durango
Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Unidad Durango-
Instituto Politécnico Nacional

Nombre: Sandra Alicia Reza López, Ph.D.

Profesor Investigador Titular "C",
Laboratorio de Embriología
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

Nombre: D.C. Verónica Moreno Brito

Cargo: Profesor Investigador Titular "C",
Responsable del Laboratorio de Medicina Molecular
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

Nombre: D.C. Everardo González Rodríguez

Cargo: Profesor Investigador Titular "C",
Responsable del Laboratorio de Genómica Aplicada
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

Nombre: D.C. Ángel Licón Trillo

Profesor Investigador Titular "C",
Responsable del Laboratorio de Inmunología
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

Nombre: M.C. Oscar Omar Morales Morales

Asesor Técnico
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

Nombre: Candidato a D.C. Janette Guadalupe González Moreno

Asesor Técnico
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua

LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN:

Laboratorio de Biología Molecular (LBM), Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Institución que financió el proyecto: Financiamiento interno, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua y fondos propios del responsable del laboratorio.

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus 2 (DM2). Los factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de la ERD no explican por completo el deterioro de la función renal, lo que sugiere la presencia de componentes genéticos asociados a la patogénesis. **Objetivo:** Determinar la asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con la ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México. **Metodología.** Se incluyeron 398 pacientes de diferentes unidades de salud del Estado de Chihuahua. Se dividieron en 2 grupos, controles (DM2 sin ERD) y casos (DM2 con ERD), de acuerdo con la tasa de filtración glomerular. Del expediente clínico se capturaron las variables clínicas y bioquímicas. A partir de sangre periférica se obtuvo el ADN genómico y la genotipificación se realizó por PCR punto final. **Resultados:** La población total y los grupos de estudio se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg. La frecuencia del alelo menor (G) fue de 38% en población total, 41% en Cd. Chihuahua y 35% en Cd. Juárez. Los pacientes con menos de 15 años de evolución de DM2 y con los genotipos AA (modelo de herencia dominante) o AA/GG (sobredominante) mostraron mayor riesgo de desarrollar ERD (OR=2.72, $p=0.012$, y OR=2.94, $p=0.009$, respectivamente), ajustado por presión arterial sistólica, glucosa y biguanidas. La prevalencia de ERD fue mayor en Cd. Juárez (32%) comparado con Cd. Chihuahua (27.13%). **Conclusión:** Los pacientes homocigotos AA (modelo dominante) y los AA/GG (sobredominante) tuvieron casi 3 veces más riesgo de desarrollar ERD, lo cual confirma la participación de factores genéticos.

Palabras clave. Enfermedad renal diabética, polimorfismos de nucleótido único, gen ELMO1.

ABSTRACT

Background: Diabetic kidney disease (DKD) is one of the main complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The classic risk factors associated with the development of ERD do not completely explain the renal failure, suggesting the presence of the genetic components related to the pathogenesis. **Objective:** To determine the association of the rs741301 polymorphism of the ELMO1 gene with ERD in patients with T2DM from Chihuahua, Mexico. **Methodology.** 398 patients from different health units in the State of Chihuahua were included. They were divided into 2 groups, controls (T2DM without ERD) and cases (T2DM with ERD), according to the glomerular filtration rate. The clinical and biochemical variables were captured from the clinical record. Genomic DNA was obtained from peripheral blood and genotyping was performed by endpoint PCR. **Results:** The total population and the study groups were in Hardy-Weinberg equilibrium. The minor allele (G) frequency was 38% in the total population, 41% in Cd. Chihuahua and 35% in Cd. Juárez. Patients with less than 15 years of evolution of T2DM and with the AA (dominant inheritance model) or AA/GG (overdominant) genotypes showed a higher risk of developing ERD (OR=2.72, $p= 0.012$, and OR=2.94, $p= 0.009$, respectively), adjusted for systolic blood pressure, glucose, and biguanides. The prevalence of DKD was higher in Cd. Juárez (32%) compared to Cd. Chihuahua (27.13%). **Conclusion:** Homozygous AA (dominant model) and AA/GG (overdominant) patients had almost 3 times more risk to develop ERD, which confirms the participation of genetic factors.

Keywords. Diabetic kidney disease, single nucleotide polymorphisms, ELMO1 gene.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

Los que suscriben, certifican que la tesis "ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs741301 DEL GEN ELMO1 CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE CHIHUAHUA, MÉXICO", realizada por la estudiante YULIANA MARTÍNEZ NAVA con número de matrícula 372205 fue aprobada para proceder con su defensa de tesis para obtener el grado de **MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**.

Irene Leal Solís (Leal-Berumen), Ph.D.
Director de Tesis
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

D. en C. Verónica Loera Castañeda
Co-Director de Tesis
CIIDIR Unidad Durango-IPN.

Sandra Alicia Reza López, Ph.D.
Asesor
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

D. en C. Angel Licón Trillo
Asesor
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

D. en C. Everardo González Rodríguez
Asesor
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

D. en C. Verónica Moreno Brito
Asesor
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

Ratifica la veracidad de las firmas:

Dr. Said Alejandro de la Cruz Rey
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

Chihuahua, Chihuahua, agosto 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih., 05 de agosto, 2024

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
P R E S E N T E.

Por medio de la presente nos permitimos informar a usted que la C. **YULIANA MARTÍNEZ NAVA** con número de matrícula **372205**, estudiante del programa de **MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS** ha concluido la escritura de la tesis titulada **"ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs741301 DEL GEN ELMO1 CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE CHIHUAHUA, MÉXICO"**.

Así mismo, manifestamos que la tesis ha sido revisada y aprobada por los abajo firmantes; autorizamos a la estudiante a proceder con los trámites administrativos de liberación de tesis y solicitar fecha de examen de grado de MCB.

Sin otro particular, quedamos de usted

Atentamente,
Miembros del Comité de Tesis:

 IRENE LEAL SOLIS (LEAL-BERUMEN), Ph.D. Director	 D. en C. VERÓNICA LOERA CASTAÑEDA Co-Director
 SANDRA ALICIA REZA LÓPEZ, Ph.D. Asesor	 D. en C. ANGEL LICON TRILLO Asesor
 D. en C. VERÓNICA MORENO BRITO Asesor	 D. en C. EVERARDO GONZÁLEZ-RODRIGUEZ Asesor

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
Circuito Universitario, Campus II, C.P. 31109,
Teléfono: 52(614) 238.6030
Chihuahua, Chih., Mex.
www.fm.uach.mx



DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, mamá y papá que son las personas que más admiro y cómo quieres aspiro llegar a ser, que me enseñaron el amor a Dios, a la vida, al trabajo y el amor al prójimo.

A mi familia, que siempre ha sido un aliciente en mi vida, que me apoya y su amor me reconforta.

A ti Félix, que eres un pilar importante en mi vida, que siempre me apoyas, escuchas y crees en mi desde que te conocí y desde entonces has hecho mi vida mejor, agradezco tu apoyo, tu confianza y tu amor incondicional. Agradezco también tu apoyo profesional durante este proyecto, porque difícilmente lo habría logrado sin tu ayuda.

A todos mis amigos, que, aunque no veo tan seguido, por el amante celoso que es la medicina, siempre los llevare en el corazón y agradezco haber conocido.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios, que siempre guía e ilumina nuestros caminos y que nos da libre albedrío para cumplir los sueños que nos atrevemos a soñar.

Agradezco a mi directora de Tesis, Dra. Irene Leal, por la oportunidad de trabajar con usted, por sus enseñanzas, confianza, comprensión y completo apoyo para llevar a cabo este proyecto. Porque sin su apoyo y confianza difícilmente habría logrado esta meta y sueño profesional, y que finalmente me ha enriquecido no solo en la parte profesional, sino también personal.

Agradezco a mi codirectora de Tesis, Dra. Loera, ya que su ayuda, observaciones y experiencia, siempre enriquecieron mi trabajo durante el desarrollo de la tesis.

A mi asesora en la parte estadístico-metodológica, Dra. Sandra Reza, por su presencia, confianza y afectuosidad, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible completar este proyecto.

A mis asesores, Dra. Verónica, Dr. Licon y Dr. Everardo, por su presencia, conocimiento y enseñanzas, que me enriquecieron y me ayudaron a ver aristas del trabajo profesional y de investigación que no conocía.

Agradezco a todos los profesores de la maestría por compartir su conocimiento y enseñanzas, especialmente dra. Susana González.

Agradezco a mis asesores Técnicos, Omar y Janette, por su conocimiento, apoyo, comprensión, confianza, disposición y afecto.

A mis compañeros de maestría, que siempre tuvieron algo que enseñarme aun sin proponérselo, que hicieron que estos 2 años de mi vida fueran más divertidos y por quienes siento sincero afecto.

ÍNDICE GENERAL

1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA.....	1
1.1.1 Epidemiología.....	1
1.1.2 Patogenia.....	2
1.1.3 ERD no proteinúrica	2
1.1.4 Factores de riesgo	4
1.1.5 Cuadro clínico e historia natural de la enfermedad.....	5
1.1.6 Diagnóstico.....	6
1.1.7 Tratamiento y manejo.....	8
1.2 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS	12
1.2.1 Polimorfismos.....	14
1.2.2 Polimorfismos de un solo nucleótido.....	14
1.2.3 Polimorfismos del gen ELMO1	14
2. ANTECEDENTES	17
3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	18
4. JUSTIFICACIÓN	19
5. HIPÓTESIS	20
6. OBJETIVOS	20
6.1 OBJETIVO GENERAL	20
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
7.2 DEFINICIÓN DE UNIVERSO.....	21
7.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	21

7.4	DEFINICIÓN DE GRUPOS	22
7.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
7.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
7.7	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	22
7.8	DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	22
7.8.1	Variable Independiente.....	22
7.8.2	Variables Intervinientes	23
7.8.3	Variables Universales	29
7.8.4	Variables Confusoras.....	30
7.9	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	30
7.9.1	Recolección de datos y muestras	30
7.9.2	Extracción de ADN.....	32
7.9.3	Amplificación de PCR por punto final	32
7.10	DISEÑO Y PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	33
7.11	RECURSOS MATERIALES.....	34
7.12	FUENTE DE FINANCIAMIENTO	35
8.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	35
9.	RESULTADOS.....	36
9.1	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN TOTAL	36
9.2	GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	36
9.3	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS, ALÉLICAS Y EQUILIBRIO DE HW	39
9.4	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS ENTRE LOS GENOTIPOS EN POBLACIÓN TOTAL EN EL MODELO DE HERENCIA CODOMINANTE.....	39
9.5	VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE ACUERDO CON EL GENOTIPO (MODELO CODOMINANTE).....	41
9.6	MODELOS DE HERENCIA ENTRE CONTROLES Y CASOS EN LA POBLACIÓN TOTAL	46
9.7	ASOCIACIÓN DEL RS741301 DEL GEN ELMO1 CON ERD	47
9.8	COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON DM2 DE LA POBLACIÓN DE Cd. CHIHUAHUA, CHIH. Y Cd. JUÁREZ, CHIH. 48	
9.8.1	Frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de HW	48

9.8.2	Características clínicas y bioquímicas en Cd. Chihuahua vs Cd. Juárez	49
10.	DISCUSIÓN	51
11.	CONCLUSIONES	61
12.	REFERENCIAS.....	62
13.	ANEXOS.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. RESUMEN DE LA PATOGENIA DE LA ERD.	3
FIGURA 2. MODELO CONCEPTUAL DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ERD.	6
FIGURA 3. FACTORES QUE GUÍAN POTENCIALMENTE LAS DECISIONES RESPECTO A LAS METAS INDIVIDUALES DE HBA1C.	10
FIGURA 4. LOS GENES DE SUSCEPTIBILIDAD EN LA ERD.	13
FIGURA 5. POLIMORFISMOS DEL GEN ELMO1 EN LA FISIOPATOGENIA DE LA ERD.	16
FIGURA 6. FLUJOGRAMA DE LA SELECCIÓN DE PARTICIPANTES..	31
FIGURA 7. AMPLICON.....	33
FIGURA 8. GENOTIPOS.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA.....	4
TABLA 2. CATEGORÍAS DE ALBUMINURIA PAUTAS KDIGO	7
TABLA 3. ANTECEDENTES DE ESTUDIO	17
TABLA 4. GRUPOS FARMACOLÓGICOS PRESCRITOS PARA DM2 Y COMORBILIDADES ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	37
TABLA 5. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS, ALÉLICAS Y HW EN POBLACIÓN TOTAL Y GRUPOS DE ESTUDIO	39
TABLA 6. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS ENTRE LOS GENOTIPOS (MODELO CODOMINANTE) EN POBLACIÓN TOTAL	40
TABLA 7. COMPARACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS POR GRUPO DE ESTUDIO Y GENOTIPO.....	41
TABLA 8. COMPARACIÓN DE VARIABLES BIOQUÍMICAS POR GRUPO DE ESTUDIO Y GENOTIPO (MODELO CODOMINANTE)	43
TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS POR MODELOS DE HERENCIA DEL RS741301 ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	46
TABLA 10. ASOCIACIÓN DEL RS741301 CON ERD DE ACUERDO CON EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DM2 EN LOS MODELOS DE HERENCIA DOMINANTE Y SOBREDOMINANTE.....	48
TABLA 11. EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG EN POBLACIÓN CHIHUAHUA VS CIUDAD JUÁREZ.....	49
TABLA 12. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS POBLACIÓN CD. CHIHUAHUA VS CD. JUÁREZ	49

Abreviaturas

- DM Diabetes Mellitus
- DM1 Diabetes Mellitus tipo 1
- DM2 Diabetes Mellitus tipo 2
- ERD Enfermedad Renal Diabética
- ERC Enfermedad Renal Crónica
- ERT Enfermedad Renal Terminal
- SRRA Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- KDOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
- TGF- β 1 Factor de Crecimiento Transformante- β 1 (del inglés Transforming Growth Factor-beta1)
- CTGF Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (del inglés Connective Tissue Growth Factor)
- MAPK Proteína quinasa activada por mitógenos (del inglés Mitogen-Activated Protein Kinasa)
- PKC Proteína quinasa C (del inglés Protein Kinasa C)
- AGEs Productos finales de glucosilación avanzada (Del inglés Advanced Glycosylation End products)
- DAMPs Patrones moleculares asociados al daño (del inglés Damage-Associated Molecular Patterns)
- PRR Receptores de reconocimiento de patrones (del inglés Pattern Recognition Receptors)
- MBG Membrana Basal Glomerular
- LRA Lesión Renal Aguda
- PA Presión Arterial
- PAS Presión Arterial Sistólica
- PAD Presión Arterial Diastólica
- HAS Hipertensión Arterial Sistémica
- HbA1C Hemoglobina glucosilada

- TFGe Tasa de Filtración Glomerular estimada
- UKPDS Estudio Prospectivo de Diabetes de Reino Unido (del inglés UK Prospective Diabetes Study)
- CKD-EPI Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (del inglés Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- ECV Enfermedad Cardiovascular
- iSGLT2 Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (del inglés Sodium-Glucose Cotransporter-2)
- arGLP1 Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (del inglés Glucagon-like peptide1)
- ADA Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association)
- KDIGO Enfermedad Renal: Mejora de los resultados globales (del inglés Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
- NKF Fundación Nacional del Riñón (del inglés National Kidney Foundation)
- iDPP4 Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4
- ARM Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides
- ECA Enzima Convertidora de Angiotensina
- ARA-II Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina II
- UACR Cociente albumina creatinina en orina (del inglés Urin Albumin-Creatinine Ratio)
- MODY Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (del inglés Maturity Onset Diabetes of the Young)
- APOL1 Apolipoproteína 1
- SNPs Polimorfismos de un solo nucleótido (del inglés Single Nucleotide Polymorphisms)
- ARNm Ácido Ribonucleico mensajero
- ELMO1 Fagocitosis y motilidad celular 1 (del inglés Engulfment and Cell Motility 1)
- ADN Ácido desoxirribonucleico (del inglés Deoxyribonucleic acid)
- COX-2 Ciclooxygenasa-2 (del inglés Cyclooxygenase-2)

- PCR Reacción en Cadena de la Polimerasa (del inglés Polymerase Chain Reaction)
- RFLP Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (del inglés Restriction Fragment Length Polymorphism)
- PCR ARMS Reacción en Cadena de la Polimerasa del Sistema de Mutación Refractaria de Amplificación de Tetracebadores (del inglés Tetra-Primer Amplification Refractory mutation system-polymerase chain)
- NOM Norma Oficial Mexicana
- c-LDL Colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (del inglés Low Density Lipoprotein)
- c-VLDL Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (del inglés Very Low Density Lipoprotein)
- c-HDL Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (del inglés Hight Density Lipoprotein)
- IMC Índice de Masa Corporal
- IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social
- UMF Unidad de Medicina Familiar
- HGZ Hospital General de Zona
- IMPE Instituto Municipal de Pensiones
- PPAR Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
- HWE Equilibrio de Hardy-Weinberg (del inglés Hardy-Weinberg Equilibrium).
- EGO Examen general de orina
- ENSANUT Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- INSP Instituto Nacional de Salud Pública
- GWAS Estudios de asociación del todo el genoma (del inglés Genome wide association study)



1. MARCO TEÓRICO

1.1 Enfermedad renal diabética

1.1.1 Epidemiología

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública a nivel mundial. En el año 2019, aproximadamente 500 millones de personas en el mundo estaban afectadas por DM y se espera que este número aumente a 693 millones para el año 2045 (1). La enfermedad renal diabética (ERD), antes conocida como nefropatía diabética, es el nuevo término médico introducido en 2007 por la Iniciativa de Calidad de los Resultados de la Enfermedad Renal “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (KDOQI) (2).

La ERD es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y terminal (ERT) a nivel mundial (2), ocurre en pacientes con diabetes mellitus (DM) y función renal reducida que puede deberse a causas diversas, incluidas la nefroesclerosis hipertensiva y la lesión renal aguda no resuelta (3). La ERD es una de las complicaciones más frecuentes y graves de la diabetes mellitus (DM) asociada a una mayor morbilidad y mortalidad en dichos pacientes (4). Se estima que del 20 a 50% de los pacientes diabéticos desarrollan ERD. En el Reino Unido se reporta que aproximadamente del total de pacientes que inician terapia de reemplazo renal, el 28% es causado por ERD, en Estados Unidos el 44% y en Australia el 38% (5). En México no se cuenta con datos epidemiológicos precisos, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), reportó que en 2020 había 6.2 millones de pacientes con ERD en diferentes etapas de la enfermedad y de acuerdo con datos de la Guía de Práctica Clínica (GPC-IMSS-335-19) “Prevención y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica”, en México el 59% de los casos de ERC son causados por DM2 (ERD) (6). La prevalencia de la ERD varía entre los diferentes grupos étnicos, siendo más prevalente en los afroamericanos, los nativos americanos y los mexicoamericanos en comparación con los europeos americanos (3).



1.1.2 Patogenia

La patogenia del desarrollo y la progresión de la ERD es compleja y multifactorial, con la participación de diferentes vías metabólicas y mediadores (8) (4), ocasionando una homeostasis anormal, con cambios hemodinámicos y trastornos metabólicos (2). Los cambios metabólicos críticos que afectan la hemodinámica renal y promueven la inflamación y fibrosis en la diabetes temprana incluyen la hiperglicemia, y la hiperaminoacidemia, un promotor de la hiperfiltración e hiperperfusión glomerular (4) (7). El resultado de una homeostasis anormal conduce a la generación y circulación de productos finales de glicación avanzada, síntesis de factores de crecimiento, cambios hemodinámicos y hormonales (3). Los cambios hemodinámicos y metabólicos provocan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento de la excreción de productos metabólicos, factores de crecimiento proinflamatorios (factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1), el factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), profibróticos, quimiocinas y desregulación de una serie de cascadas de señalización intracelular, como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la proteína quinasa C (PKC), ambas asociadas al estrés oxidativo, inflamación y fibrosis, así como el sistema del complemento (2) (4). Por otro lado, cada una de las vías alteradas en la DM causa daño a través de múltiples mediadores e interactúa con otras vías, es decir, existe gran superposición entre estas últimas y los mediadores (4). En conjunto, las alteraciones previamente mencionadas dan como resultado hiperfiltración glomerular, albuminuria e hipertensión (3). La hiperfiltración glomerular es una consecuencia característica de la diabetes temprana. En general, se observa entre 10% a 75% de los pacientes con DM1 y hasta en 40% de los pacientes con DM2 (7) (8).

1.1.3 ERD no proteinúrica

En general es causada por anomalías en el sistema vascular y tubulointersticial. En relación a las anomalías del sistema vascular, el aumento en la resistencia vascular de la arteria interlobar causa daño a las estructuras glomerulares, tubulares y fibrosis intersticial (asociado con episodios previos de lesión renal aguda); la existencia de un túbulo bien conservado conduce a una reabsorción significativa de albumina del filtrado

glomerular, lo que resulta en disminución de la excreción de albumina a niveles normoalbuminúricos y aumento de la arteriosclerosis intrarrenal en contraposición a los cambios de la glomeruloesclerosis clásica presente en sujetos albuminuricos (4).

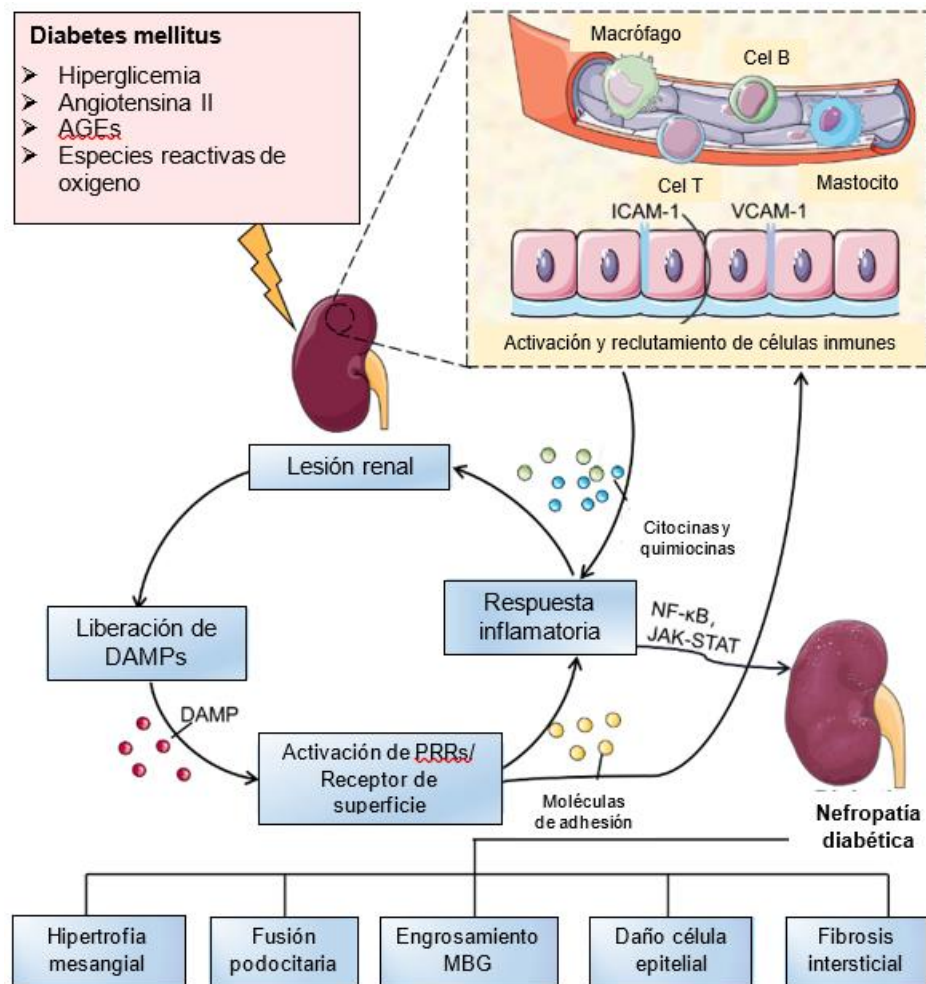


Figura 1. Resumen de la patogénesis de la ERD. En el entorno diabético, la hiperglucemia, los AGEs, la angiotensina II y el estrés oxidativo activan una variedad de cascadas de señalización que estimulan el reclutamiento y la activación de células inmunitarias para promover el desarrollo de inflamación y, en última instancia, conducen a la serie de cambios patológicos de la ERD. AGEs, productos finales de glicación avanzada; DAMPs, patrones moleculares asociados al daño; PRR, receptores de reconocimiento de patrones; MBG, membrana basal glomerular. Adaptado de Chen *et al.*, 2022 (9)



1.1.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo pueden ser clasificados de forma conceptual, como factores de susceptibilidad (ej. edad, sexo, raza/etnia e historia familiar), factores de iniciación ((hiperglucemia y lesión renal aguda (LRA)) y factores de progresión (hipertensión, hábitos dietéticos y obesidad) (4) (7). Otra clasificación de los factores de riesgo los divide en modificables y no modificables, los factores modificables incluyen hipertensión, control del nivel glucémico, dislipidemia y tabaquismo. Los factores de riesgo no modificables son la raza, edad, gestación, perfil genético y sexo. Los pacientes con antecedentes familiares de ERD son más susceptibles de desarrollar la ERD, así como los pacientes masculinos con DM (10). Niveles elevados de HbA1c, proteinuria, presión arterial sistólica (PAS) y hábitos aumentan el riesgo de ERD en pacientes con DM (11).

Diversos genes, como ACE, APOC1, GREM1, REM1, UNC13B, ALR2, APOE, CARS, CPVL/CHN2, eNOS, EPO, FRMD3, HSPG2 y VEGF, se han asociado a ERD. Un estudio en sujetos asiáticos con DM2 reportó asociación entre los genes ELMO1, CCR5 y CNDP1 y la ERD. Los genes polimórficos de ADIPOQ, PAI-1, TGFβ1 y PPARγ también se han estudiado y se ha demostrado que tienen un papel crucial en el desarrollo de la ERD (10).

Tabla 1. Factores de riesgo para Enfermedad Renal Diabética

Factor de riesgo	Susceptibilidad	Inicio	Progresión
Demográficos			
Mayor edad	+		
Sexo (hombre)	+		
Raza/Etnia (Negro, Indio Americano, Hispano, Asiático/Pacífico Islandés)	+		+
Hereditarios			
Historia Familiar de ERD	+		
Enfermedades genéticas renales		+	
Condiciones sistémicas			
Hiperglicemia	+		+
Obesidad	+	+	+
Hipertensión	+	+	+
Lesión renal			
Lesión renal aguda		+	+
Toxinas	+	+	+
Tabaquismo	+		+
Factores dietéticos			
Alta ingesta proteica	+		+
ERD Enfermedad Renal diabética			

Adaptado de Alicic *et al.*, 2017 (7)



1.1.5 Cuadro clínico e historia natural de la enfermedad

La evolución natural y la progresión de la ERD son similares en la DM1 y la DM2. Sin embargo, la evolución temprana de la ERD se ha estudiado mejor en la DM1, porque hay una correlación más exacta entre el inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico (4).

El desarrollo de la ERD se divide en cinco etapas o estadios (Figura 2), basado en la propuesta de Mogensen (4). La fase inicial se caracteriza por concentraciones séricas de creatinina y electrolitos normales, así como normoalbuminuria. Las concentraciones de glucosa elevada producen hiperfiltración glomerular que conduce a cambios anatomopatológicos sutiles con el engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG). El estadio 2 se desarrolla silenciosamente durante muchos años, involucra el desarrollo de expansión mesangial leve a severa, dos años después del inicio del engrosamiento de la MBG y la proliferación mesangial, no hay síntomas clínicamente significativos. En la tercera etapa, estadio 3 o nefropatía diabética incipiente, aparece daño glomerular, albuminuria moderadamente elevada de 30-300 mg al día y esclerosis nodular. La cuarta etapa o estadio 4 es la nefropatía diabética manifiesta, con glomeruloesclerosis diabética avanzada, en la que las lesiones tubulointersticiales y vasculares son prominentes, además de la presencia de proteinuria elevada y persistente más de 300 mg al día. El estadio 5 o etapa final es la insuficiencia renal terminal con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por debajo de 15 mL/min por 1.73 m² con desarrollo de uremia (12,13).

En algunos pacientes, la ERD no sigue el patrón clásico de hiperfiltración glomerular que progresa a albuminuria persistente asociada con hipertensión y disminución de la TFGe. En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) 60% de los pacientes que desarrollaron ERT no tenían albuminuria previamente y el 40% nunca desarrolló albuminuria durante la duración del estudio, lo que sugiere que la albuminuria es una condición dinámica y fluctuante en lugar de un proceso linealmente progresivo (7), mientras que la pérdida de la tasa de filtración glomerular una vez iniciada, continua progresando inevitablemente hasta condicionar ERT aunque a tasas muy variables (8).

Diagnóstico

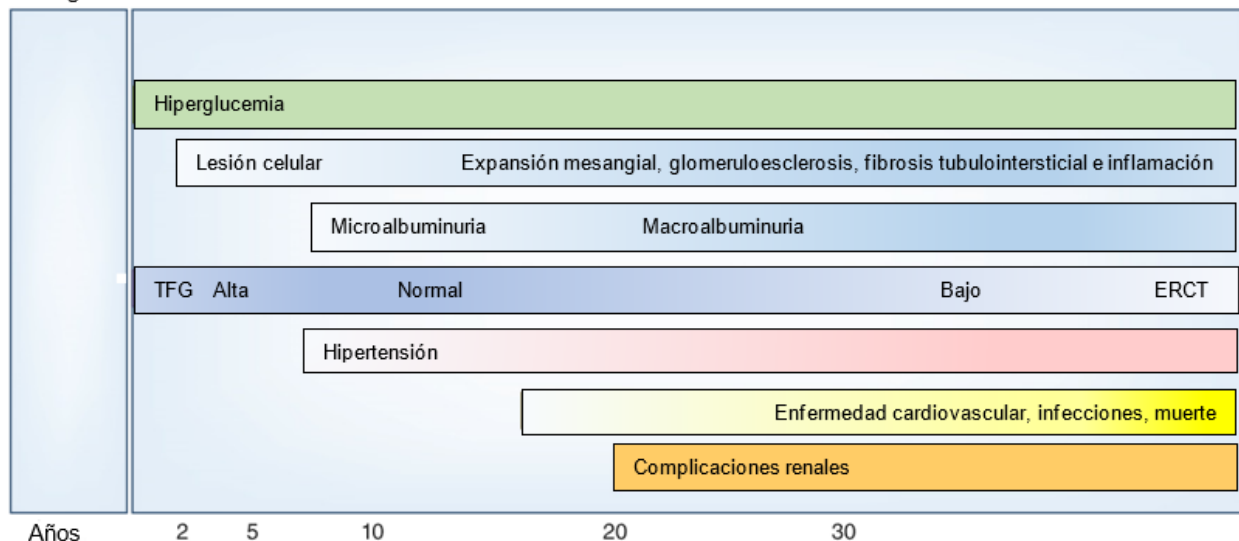


Figura 2. Modelo conceptual de la historia natural de la ERD. La duración de la diabetes, en años, se presenta en el eje horizontal. La línea de tiempo está bien caracterizada para la diabetes mellitus tipo 1; para la diabetes mellitus tipo 2, la línea de tiempo puede diferir de la ilustración debido al tiempo variable del inicio de la hiperglucemia. *Complicaciones renales: anemia, alteraciones del metabolismo óseo y mineral, retinopatía y neuropatía. Adaptado de Alicic *et al.*, 2017 (7).

1.1.6 Diagnóstico

En la mayoría de los casos el diagnóstico de la ERD se realiza de forma clínica. La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico y determina el pronóstico, pero al ser una técnica invasiva y costosa, en la mayoría de los centros solo se realiza cuando se sospecha de otra patología agregada a la ERD (1) (5). El diagnóstico clínico se basa en la medición de la TFGe y albuminuria junto con características clínicas, como la duración de la diabetes y la presencia de retinopatía diabética (7), sin embargo, la ausencia de retinopatía diabética no excluye el diagnóstico, ya que hasta 40-45% de los pacientes con DM2 y ERD no presentan retinopatía diabética al momento del diagnóstico (3).

La TFGe se calcula a partir de la concentración de creatinina sérica. La ecuación del grupo de Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI, de las siglas en inglés Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) es más precisa, particularmente a niveles de TFGe en el rango normal o casi normal (14). La confirmación de albuminuria o TFGe baja requiere dos mediciones anormales con al menos 3 meses



de diferencia. Si hay características atípicas de ERD, entonces se deben considerar otras causas de enfermedad renal (7).

La albuminuria se clasifica en 3 grados de severidad (A1-A3) de acuerdo a su medición en la recolección de orina de 24 hrs y/o en la determinación del cociente albumina creatinina en orina aleatoria (UACR) (Tabla 2) (15).

Tabla 2. Categorías de albuminuria Pautas KDIGO

Medida	Categorías de albumina urinaria		
	Normal o levemente aumentado (A1)	Moderadamente aumentado (A2)	Severamente aumentado (A3)
Tasa de excreción de albumina (mg por 24hrs)	< 30	30-300	> 300
Relación albumina/creatinina (mg/g)	< 30	30-300	> 300
Relación albumina/creatinina (mg/mmol)	< 3	3-30	> 30

Adaptado de Boer *et al.*, 2020 (15)

En la DM1, se puede realizar un diagnóstico clínico de ERD cuando existe albuminuria moderada (A2) o grave (A3) persistente, o una reducción persistente de la TFG_e a <60 mL/min/1.73 m², que se produce al menos 5 años después del inicio de la diabetes DM1. En más del 95% de los casos, también estará presente la retinopatía diabética. No se requiere albuminuria para hacer un diagnóstico de ERD en el contexto de una TFG_e persistentemente reducida pero en este escenario clínico se deben descartar otras formas de enfermedad renal no albuminúrica, al igual que la albuminuria en ausencia de retinopatía (5).

En la DM2, el diagnóstico clínico puede ser más complicado y difícil debido a la mayor heterogeneidad de la presentación clínica, aunque se aplican los mismos criterios de albuminuria persistente o TFG_e persistentemente reducida. Como en la DM1, la albuminuria no tiene que estar presente para hacer un diagnóstico de ERD siempre que la TFG_e persista <60 mL/min/1.73 m². La duración más prolongada de la diabetes y la



presencia de retinopatía son indicadores importantes para el diagnóstico cuando están presentes, pero ni la duración breve de la diabetes ni la ausencia de retinopatía descartan ERD en la DM2. Por lo tanto, es importante evaluar las características que pueden indicar formas alternativas de enfermedad renal y proceder a la biopsia renal cuando existe incertidumbre diagnóstica (5).

En la DM1 y en la DM2, la confirmación de albuminuria o TFGe baja requiere dos mediciones anormales con al menos 3 meses de diferencia. Si hay características atípicas de ERD, entonces se deben considerar otras causas de enfermedad renal. Las características atípicas incluyen la presencia repentina de TFGe baja o disminución rápida de la TFGe, aumento abrupto de la albuminuria o desarrollo de síndrome nefrótico o nefrítico, hipertensión resistente al tratamiento, signos o síntomas de otra enfermedad sistémica y una disminución de más del 30% de TFGe dentro de los 2 a 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina (7).

1.1.7 Tratamiento y manejo

El manejo óptimo de la ERD debe ser multidisciplinario y multifuncional. Dado que la morbilidad múltiple es común en este grupo de pacientes, la atención generalmente involucra muchas especialidades que incluyen nefrología, cardiología, oftalmología, neurología y cirugía ortopédica, entre otras. El equipo multidisciplinario incluye la colaboración de médicos, enfermeras, dietistas, educadores, técnicos de laboratorio, podólogos así como miembros de la familia (15).

El tratamiento de los pacientes con ERD se puede dividir en 4 áreas principales: reducción del riesgo cardiovascular, control glicémico, control de la presión arterial (PA) e inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (3).

1.1.7.1 Reducción del riesgo cardiovascular

Los pacientes con ERD tienen un aumento significativo del riesgo cardiovascular, lo que justifica una modificación agresiva de los factores de riesgo cardiovascular (5), además del adecuado control glicémico, como la terapia para reducir los lípidos, control de la



hipertensión, obesidad y los factores del estilo de vida, como la dieta, el tabaquismo y la actividad física (15). La aspirina generalmente debe usarse de por vida para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, con terapia antiplaquetaria dual utilizado en pacientes después de un síndrome coronario agudo o una intervención coronaria percutánea según las guías clínicas. La aspirina se puede considerar para la prevención primaria entre individuos de alto riesgo, pero debe sopesarse frente a un mayor riesgo de hemorragia, incluida la trombocitopatía con TFGe baja; aunque el riesgo de eventos trombóticos y embólicos es alto, aun no se ha establecido la dosis optima de la terapia antiplaquetaria y antitrombótica en la ERD (15).

1.1.7.2 Control glicémico

La prevención de las complicaciones diabéticas, en particular la ERD, mediante un control glucémico intensivo y estricto a largo plazo desde el inicio de la evolución de la diabetes está bien establecida para la DM1 y la DM2 (7). El control metabólico estricto disminuye el riesgo de aparición y progresión de la ERD. Para ello, continúa siendo prioritario el tratamiento con metformina, asociado a los nuevos antidiabéticos inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2) y/o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) en el manejo de la DM2 (15) (16,17) . Sin embargo, no se ha demostrado que el control intensivo de la glucosa después del inicio de las complicaciones o en la diabetes prolongada reduzca el riesgo de progresión del daño renal o mejore los resultados clínicos generales (7).

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomiendan que los objetivos de glucemia se adapten a la edad, las comorbilidades y la esperanza de vida de cada paciente (15) (18). Los objetivos más estrictos, como HbA1c <6.5%, pueden ser razonables para pacientes con diabetes de menor duración, edad más joven, ausencia de complicaciones y una esperanza de vida más larga. Por el contrario, se recomiendan objetivos menos estrictos de HbA1c <8% para pacientes con diabetes de larga evolución, edad avanzada, complicaciones micro y macrovasculares y esperanza de vida limitada (15). Las guías de la Fundación Nacional del Riñón (NKF KDOQI) y KDIGO recomiendan un objetivo de HbA1c de



aproximadamente 7.0% para prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, los pacientes con riesgo de hipoglucemia, como los que tienen diabetes y enfermedad renal avanzada, no deben recibir tratamiento hasta alcanzar un objetivo de HbA1c <7.0% (15) (19).

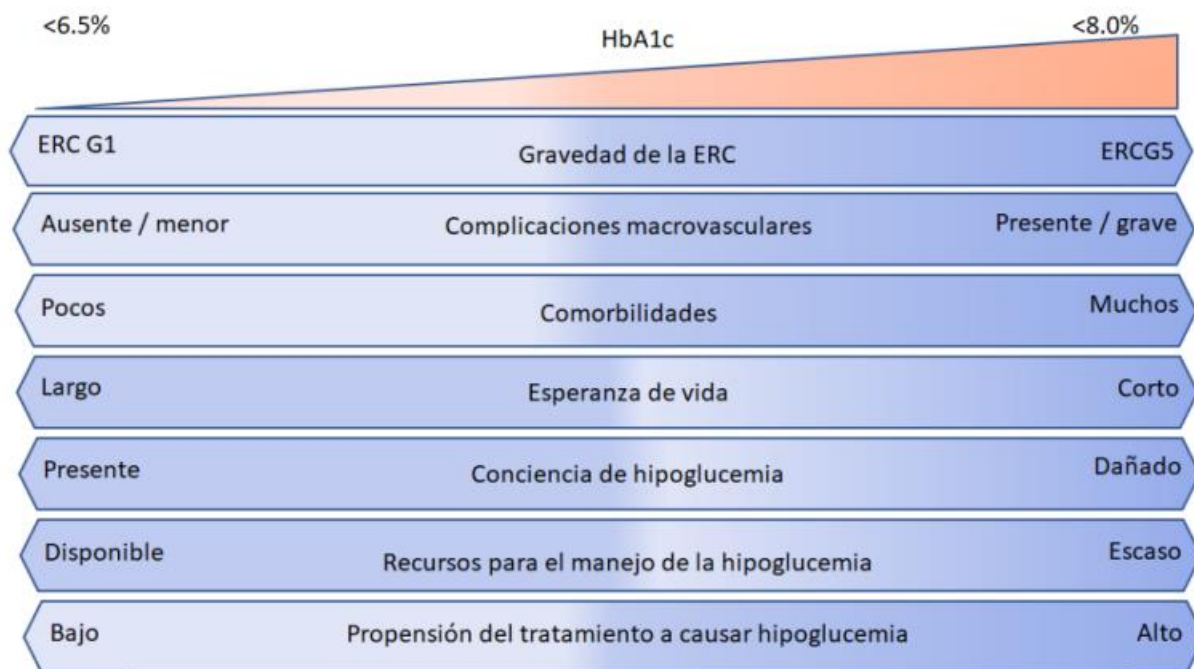


Figura 3. Factores que guían potencialmente las decisiones respecto a las metas individuales de HbA1c. ERC, enfermedad renal crónica; G1, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 90 mL/min por 1.73 m^2 ; G5, TFGe < 15 mL/min por 1.73 m^2 ; HbA1c, hemoglobina glucosilada. Adaptado de Boer *et al.*, 2020 (15).

Los iSGLT2 además de su efecto en el control glucémico, han demostrado reducir de forma significativa y clínicamente relevante el riesgo de albuminuria y progresión de la nefropatía, reducción de los niveles de creatinina sérica e inicio de la terapia de reemplazo renal(20–22). Por otro lado, los agentes terapéuticos a base de incretina, como los arGLP-1 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), debido a sus acciones vasotrópicas, se considera que poseen potencial para reducir el riesgo de ERD (22–25)



Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) no se consideraban adecuados para el tratamiento de la ERD debido a su efecto adverso de hiperpotasemia, sin embargo, la finerenona, un ARM no esteroideo, reduce significativamente el compuesto renal sin hiperpotasemia grave y se ha demostrado su impacto en la reducción de la progresión de la ERD, disminución de la albuminuria y reducción de la mortalidad y riesgo cardiovascular(26).

Los principales tratamientos de la ERD incluyen a los inhibidores de SRAA, los inhibidores de SGLT2, los agentes terapéuticos basados en incretinas y los ARM no esteroideos, o en otras palabras, los “cuatro fantásticos” de la ERD (22).

1.1.7.3 Control de la hipertensión.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC (27). Los estudios observacionales han relacionado la presencia de hipertensión con el desarrollo de albuminuria moderadamente elevada (30-300 mg/g, A2), proteinuria manifiesta y disminución de la función renal, así como mayor tasa de eventos cardiovasculares y renales con el aumento de la presión arterial (PA) persistente y se reducen progresivamente con la terapia que disminuye la PA (3).

Las pautas KDIGO de 2021 recomiendan iniciar inhibición del sistema renina angiotensina (inhibidor de ECA o ARA-II) para personas con presión arterial alta, ERC y albuminuria aumentada de moderada a severa (G1-G4, A2 y A3) en pacientes con diabetes (28).

La ADA, recomienda niveles de PA <140/90 mmHg para reducir la mortalidad por ECV y retrasar la progresión de la ERC entre las personas con diabetes, así como sugiere considerar objetivos de PA más bajos (p. ej., <130/80 mmHg) en función de los beneficios y riesgos anticipados individuales de los pacientes, como es el caso de los pacientes con ERD. Recomienda los inhibidores de la ECA o ARA-II como agentes de primera línea para el tratamiento de la PA entre pacientes con diabetes, hipertensión, TFGe <60 mL/min/1.73 m² y UACR ≥300 mg/g (27).



Las pautas de práctica clínica KDOQI del 2007 recomiendan un objetivo de PA en pacientes con diabetes y en los estadios 1 a 4 de la ERC $< 130/80$ mmHg, con inhibidores de la ECA y/o ARA-II como fármacos de primera línea. Mientras que en los pacientes normotensos con albuminuria recomienda el tratamiento con inhibidor de la ECA o ARA-II para reducción de la albuminuria (29).

1.1.7.4 Inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona

Las pautas KDIGO de 2020 recomiendan el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA-II) en pacientes con diabetes, hipertensión, y albuminuria, y que estos medicamentos sean titulados a la dosis más alta tolerada. Monitorizar las cifras de presión arterial, creatinina y potasio sérico dentro de 2-4 semanas de iniciar el tratamiento con IECA o ARA-II, continuar el tratamiento, al menos de tener un incremento en las cifras de creatinina mayor al 30%, en caso de hiperkalemia sugieren utilizar medidas para reducción del potasio en vez de la reducción o suspensión de la terapia (15).

Existe evidencia inequívoca de que el bloqueo del sistema renina-angiotensina con un inhibidor de la ECA o un ARA-II reduce la progresión de la ERD en pacientes con macroalbuminuria. Sin embargo, la terapia combinada (un inhibidor de la ECA y un ARA-II administrados juntos), no es recomendable ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios graves, principalmente hiperpotasemia y LRA, y no ofrece beneficios clínicos (7).

1.2 Factores de riesgo genéticos

Desde un punto de vista genético, la diabetes se puede clasificar en dos categorías: monogénica, que incluye la diabetes mellitus neonatal y la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), y poligénica, que incluye la DM1 y la DM2 (2). También se han descrito varios genes candidatos relacionados a la ERD (Figura 4), algunos genes funcionan como reguladores fundamentales de la patogenia, como los relacionados con el glucometabolismo y el metabolismo de los lípidos (30). Las mutaciones del gen

apolipoproteína 1 (APOL1), se han asociado a aumento del riesgo de padecer ERD en población de África central y Occidental, nativos americanos y mexicoamericanos (3). Aunque la mayoría de los genes identificados han sido fuertemente asociados con el inicio de la ERD, son incapaces de explicar el mecanismo de herencia, lo que refleja la existencia de factores de riesgo más allá de las variaciones de la secuencia genética, como la epigenética (2).

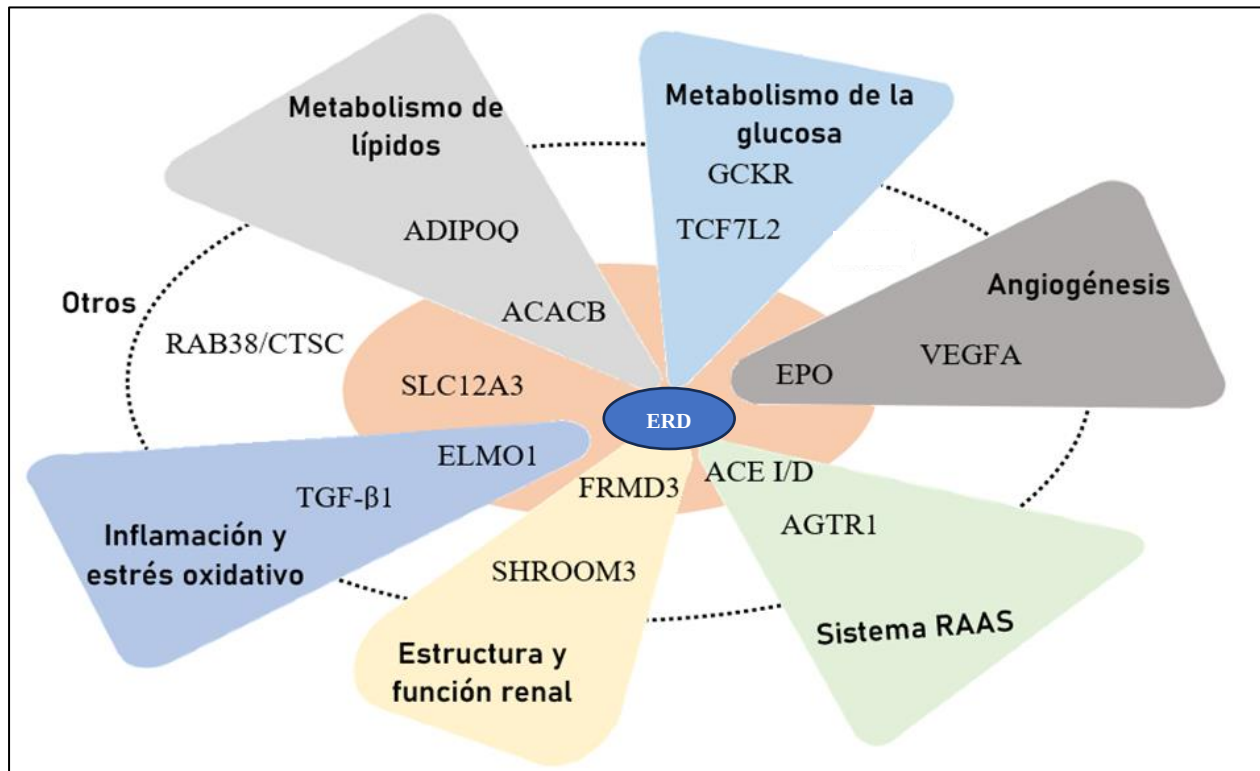


Figura 4. Los genes de susceptibilidad en la ERD. Estos genes se dividen en diferentes categorías según sus funciones principales. Adaptado de Wei *et al.*, 2018 (30).

Numerosos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) se han identificado en varios genes que parecen desempeñar un papel importante en la susceptibilidad genética de la ERD (31), y que pueden contribuir al desarrollo y progresión de complicaciones de la misma, al influir en la expresión de genes, la estabilidad del ARN mensajero (ARNm) y/o la eficiencia de la traducción (32), como el gen ELMO1 (del inglés *Engulfment and Cell Motility 1*) entre otros (30).



1.2.1 Polimorfismos

1.2.2 Polimorfismos de un solo nucleótido

Los SNPs son variaciones en la secuencia de ADN donde un nucleótido es sustituido por otro y son el tipo de variación genética más común en los humanos. La frecuencia de un SNP se debe encontrar en más del 1% de la población estudiada, si es menor del 1% se considera una mutación puntual (33). El genoma humano comparte un 99.9% de similitud en su secuencia entre individuos no relacionados, el 0.1% restante da lugar a la variabilidad genética y fenotípica, la cual está relacionada principalmente con SNPs y otros polimorfismos. (34). Diversos SNPs se han asociado a la susceptibilidad o resistencia individual a padecer distintas enfermedades y en menor grado se han asociado otros polimorfismos como las inserciones, deleciones, secuencias repetidas y rearrreglos cromosómicos (33). Se han descrito más de 10 millones de SNPs y se estima que existen aproximadamente 20 millones, con una distribución aproximada de uno por cada 100-300 nucleótidos (34). Los SNPs pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio en un aminoácido, conocido como “no sinónimo”, los SNPs que no cambian el aminoácido son llamados “sinónimos” o silenciosos (33). Los SNPs pueden localizarse en diferentes regiones de la secuencia de ADN y según su localización en el genoma se clasifican en:

- iSNP: Regiones intrónicas.
- cNSP: Regiones codificantes (exones)
- rSNP: Regiones reguladoras
- gSNP: Regiones intergenómicas (33).

1.2.3 Polimorfismos del gen ELMO1

El gen ELMO1 está localizado, en los humanos, en el cromosoma 7p14.2-14.1, y codifica para una proteína de señalización citoplasmática conservada evolutivamente, que promueve la reorganización del citoesqueleto de actina, la migración celular a través de la activación de la proteína Rac1 y la fagocitosis de células apoptóticas. La proteína ELMO1 es regulada por los niveles de glucosa y participa en la activación transcripcional



del TGF- β 1, que a su vez incrementa la expresión de otros genes de la matriz extracelular (35) (36) (37). Figura 5.

ELMO1 se considera crucial en la patogénesis de la ERD, estudios funcionales han encontrado que un alto nivel en la expresión de ELMO1 agrava la progresión de la ERD y viceversa; en ratones *Akita* la gravedad de la fibrosis renal, los cambios en la ultraestructura de la MBG y la excreción urinaria de albumina se ha relacionado de forma paralela a la expresión genética de ELMO1; se han propuesto 2 posibles mecanismos por los cuales ELMO1 está asociado a la patogenia de la de la ERD, ya que promueve la producción de especies reactivas de oxígeno, lo cual se relaciona a mayor estrés oxidativo y daño oxidativo renal, otro de los mecanismos es que favorece la fibrosis renal, la expresión aumentada de ELMO1 promueve la expresión de genes fibróticos como TGF- β 1, e inhibe la expresión de genes anti fibróticos, como los genes de metaloproteinasas de la matriz, dando lugar a la acumulación excesiva de matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal glomerular, e inicio y progresión de la glomeruloesclerosis diabética; ELMO1 también sirve como regulador de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) la cual agrava la lesión glomerular y por tanto estimula la acumulación de fibronectina mediada por COX-2 en el desarrollo de la glomeruloesclerosis (38,39). Figura 5.

Ciertas variantes de ELMO1 se han asociado con ERD en diferentes poblaciones, Shimazaki *et al.* 2006, identificaron una variante de ELMO1 localizada en el intrón 18, en población japonesa (37), Bayoumy *et al.*, 2020, en Egipto (40), Hou *et al.*, 2019, en China (41), Mehrabzadeh *et al.*, 2015, en Irán (42). Las variantes en el intrón 13 se asociaron a ERD en población de Estados Unidos, Hanson *et al.*, 2010, (43), en población afroamericana (44). Ramírez-García *et al.*, 2015, estudiaron la asociación de la variante en el intrón 13 en población mexicana, únicamente en asociación al desarrollo de DM2 (36).

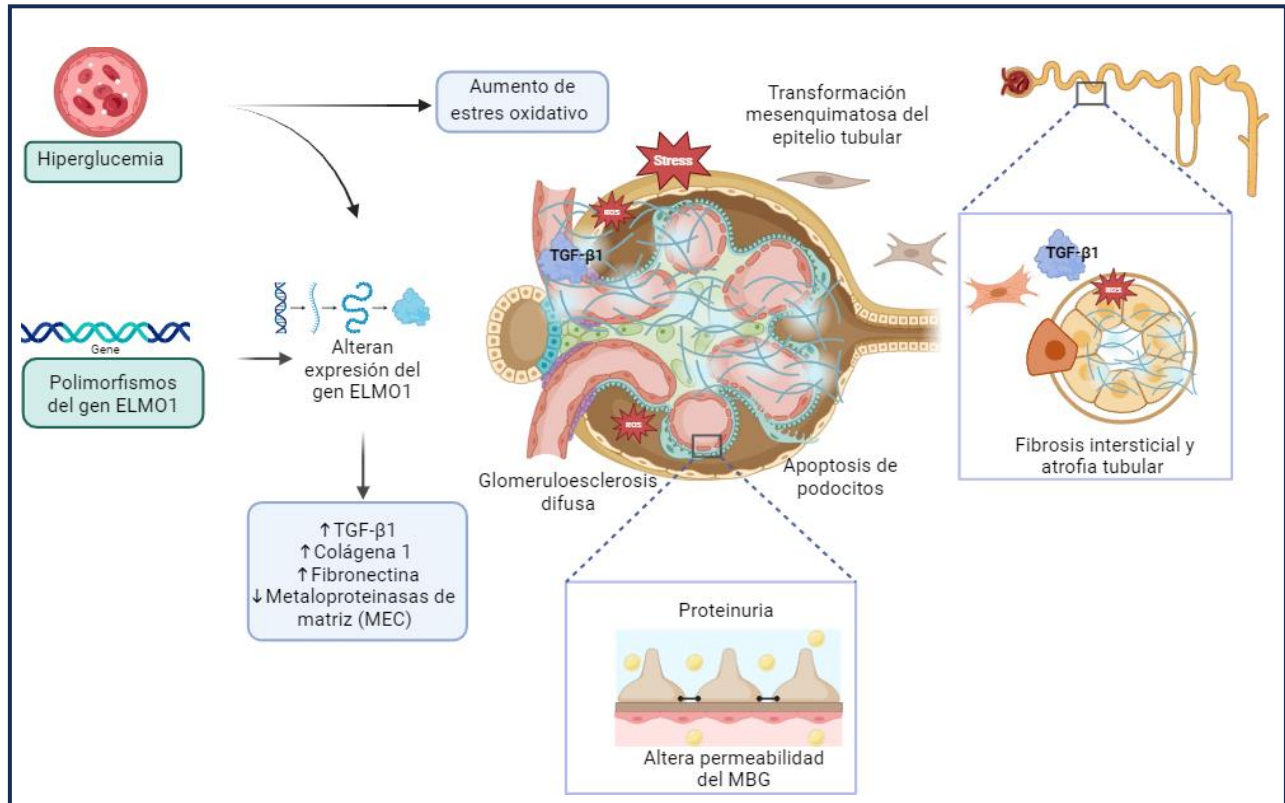


Figura 5. Polimorfismos del gen ELMO1 en la fisiopatogenia de la ERD. TGF-β1 Factor de crecimiento transformante beta 1. MEC Matriz extracelular. ROS Especies reactivas de oxígeno. MBG Membrana basal glomerular.



2. ANTECEDENTES

En la siguiente tabla se muestran algunos de los antecedentes particulares de este estudio.

Tabla 3. Antecedentes de estudio

Autor, año, país (Ref.)	Grupos de estudio y pacientes	Técnica de evaluación rs741301	Hallazgo Asociación con ERD OR (IC 95%), valor <i>p</i> /Frecuencias genotípicas y alélicas
Wu et al., 2013 China (45)	Casos y controles 77 DM2 sin ERD 123 DM2 con ERD	Sequenom MassARRAY	Modelo codominante Alelo A OR=3.27 (1.10-9.72), <i>p</i> =0.03 Frecuencias casos AA 60%, AG 33%, GG 7%, <u>A</u> 77%, G 23% Frecuencias controles AA 40%, AG 47%, GG 13%, <u>A</u> 64%, G 36%
Bayoumy et al., 2020. Egipto (40)	Casos y controles 200 DM2 sin ERD 200 DM2 con ERD 100 pacientes sanos	PCR en tiempo real y discriminación alélica (ADPCR)	Modelo recesivo GG OR=2.7 (1.4-5.3) <i>p</i> =0.016, Alelo G OR=1.9 (1.5-2.9), <i>p</i> < 0.001 Frecuencias casos AA 62%, AG 90%, GG 48%, <u>A</u> 53.5%, G 46.5% Frecuencias controles AA 86%, AG 92%, GG 22%, <u>A</u> 66%, G 34%
Hou et al., 2019. China (41)	Casos y controles 660 DM2 con ERD 665 DM2 sin ERD	PCR punto final Genotipificación por RFLP	Modelo codominante GG OR=2.04 (1.29-2.82), <i>p</i> <0.001 Alelo G OR=1.75 (1.19-2.28), <i>p</i> <0.001 Frecuencias casos AA 49.2% AG 40.2% GG 10.6% <u>A</u> 69.3%, G 30.7% Frecuencias controles AA 64.7% AG 30.4% GG 5% <u>A</u> 79.8%, G 20.2%
Mehrabzadeh et al., 2015. Iran (42)	Casos y controles 100 DM2 con ERD 100 DM2 sin ERD 100 pacientes sanos	PCR ARMS con tetracebador	Modelo codominante GG OR=2.5 (1.2-5.4) <i>p</i> =0.01, Alelo G OR=1.7 (1.17-2.63), <i>p</i> =0.005 Frecuencias casos AA: 32%, AG: 42%, GG: 26% <u>A</u> : 53%, G: 47% Frecuencias controles AA: 45%, AG: 43%, GG: 12% <u>A</u> :66.5%, G:33.5%

*Hanson et al., 2010. Estados Unidos (43)	Casos y controles 107 DM2 con ERD 108 DM2 sin ERD	ADPCR	No hubo asociación Alelo C OR=1.2 (0.83-1.75), $p=0.335$
			Frecuencias casos: CC: 30%, CT: 50%, TT: 20% C: 55%, T: 45% Frecuencias controles: CC: 29%, CT: 42%, TT 29% C: 50%, T: 50%
Kwiendacz H. et al., 2020. Polonia (46)	Casos y controles 117 DM2 con ERD 155 DM2 sin ERD	PCR punto final	No hubo asociación
			Frecuencias casos AA: 45%, AG: 41%, GG 14% A: 66%, G: 30% Frecuencias controles AA: 50%, AG 40%, GG 10% A: 70%, G 30%

*Hanson et al., 2010 Utilizan la nomenclatura para reportar los alelos de rs741301 con base a la cadena codificante, la mayoría de los autores reportan los alelos de este SNP con base a la cadena complementaria. Abreviaturas: ERD= Enfermedad Renal Diabética, OR= Razón de momios, IC= Intervalo de confianza, Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. PCR= Reacción en cadena de la polimerasa, RFLP= Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción, PCR ARMS= Reacción en Cadena de la Polimerasa del Sistema de Mutación Refractaria de Amplificación de Tetracebadores, ADPCR= Reacción en Cadena de la Polimerasa y Discriminación alélica.

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La ERD es una de las principales complicaciones de la DM, los factores de riesgo clásicos bien establecidos, asociados al desarrollo de ERD incluyen hiperglucemia sostenida, tiempo de evolución de la DM2, hipertensión y dislipidemia, entre otros, sin embargo, a pesar que varios de estos factores pueden ser controlados, persiste el deterioro de las funciones renales, lo que sugiere la presencia de componentes genéticos en la patogénesis de la ERD (12,30,32,40), ante lo cual se planteó la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Existe asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México?



4. JUSTIFICACIÓN

La DM es un problema de salud a nivel mundial, que presenta una elevada mortalidad, morbilidad y es la principal causa de ERT y trasplante renal, además, es un factor de riesgo para desarrollar ECV (40,41). Aproximadamente 40% de los pacientes con DM2 desarrollan ERD (47), hipertensión y falla renal que puede llegar a requerir diálisis o trasplante (31).

Los factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de ERD no explican por completo el deterioro de la función renal en los pacientes afectados, lo que sugiere la presencia de otros factores asociados al inicio, progresión y complicaciones de la ERD, como los factores genéticos y epigenéticos. Estudios previos han descrito SNPs dando lugar a variantes alélicas y genotípicas que se asocian al desarrollo de la ERD como el gen ELMO1 en diferentes poblaciones, como de China y Egipto (40,41). Sin embargo, no hay estudios en población mexicana que hayan reportado la asociación de polimorfismos del gen ELMO1 con ERD. La población mexicana ha derivado de una gran diversidad genética dada por la mezcla de los pueblos indígenas (amerindios), europeos y africanos (35,48,49). Consideramos que este estudio es importante para generar conocimiento como conocer las frecuencias genéticas y alélicas del polimorfismo rs741301 en población mexicana, en este caso en pacientes con DM2 del Estado de Chihuahua, y ver el potencial predictivo que pudiera tener si se encuentra asociación con la ERD para la toma de decisiones futuras en el sistema de salud.

El estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos técnicos, económicos y operativos para su desarrollo en el tiempo señalado y los investigadores cuentan con conocimientos de metodología y experiencia clínica en esta línea de investigación.



5. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo: Existe asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México.

Hipótesis nula: No existe asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar si existe asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México.

6.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a su función renal y clasificarlos en dos grupos: sin ERD (controles) y con ERD (casos).
2. Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas, así como determinar el equilibrio Hardy-Weinberg en la población de estudio.
3. Mediante el análisis estadístico determinar si existe asociación entre el SNP rs741301 del gen ELMO1 con ERD en pacientes con DM2 de Chihuahua, México.



7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, de casos y controles.

7.2 Definición de universo

La población de estudio incluyó pacientes de diferentes centros de atención en salud de Chihuahua Chih., y de Ciudad Juárez Chih., de ambas localidades se obtuvieron casos y controles en una relación 1:2.7.

7.3 Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó tomando como referencia el estudio de Contreras y colaboradores (2022), en donde se analizó otro polimorfismo relacionado al desarrollo de la ERD con una proporción de pacientes de 1:2.9 (50).

Se realizó el cálculo en base a los resultados preliminares de 135 muestras, 36 casos y 99 controles. Se utilizaron las frecuencias alélicas y genotípicas, en donde se encontró una proporción de AG/GG de 0.68 y 0.43 respectivamente. Se consideró un poder estadístico de 80%, con un error aceptado de 5% (alfa 0.05).

Se obtuvo un tamaño de muestra calculado con rango 1:3, de 46 casos y 138 controles, y con rango de 1:2, de 52 casos y 104 controles.

El muestreo fue no probabilístico, por conveniencia, se incluyeron los pacientes que aceptaron participar en el estudio mediante consentimiento informado y que cumplieron con los criterios de inclusión.



7.4 Definición de grupos

Definición de caso: Pacientes de Chihuahua, Chih., y Cd. Juárez, Chih., con diagnóstico de DM2 con ERD (TFGe $<60\text{mL/min/1.73m}^2$) que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Definición de control: Pacientes de Chihuahua, Chih., y Cd. Juárez, Chih., con diagnóstico de DM2 sin ERD (TFGe $\geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$) que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

7.5 Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos.
- b) Pacientes con diagnóstico de DM2 con y sin ERD

7.6 Criterios de exclusión

- a) Menores de 18 años.
- b) Pacientes no diabéticos.
- c) Pacientes con diabetes diferente al tipo 2.
- d) Pacientes diabéticos con otra etiología ya definida de enfermedad renal crónica.
- e) Expediente incompleto.
- f) Pacientes que no acepten participar en el estudio.

7.7 Criterios de eliminación

- a) Pacientes que no acepten continuar en el desarrollo del estudio.

7.8 Definición de variables y unidades de medida

7.8.1 Variable Independiente

7.8.1.1 Polimorfismo rs741301



Definición operacional: Variación en la secuencia de ADN del gen ELMO1 en p14.1-14.2, en donde el nucleótido adenina es sustituido por el nucleótido guanina (39).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador:

- Ancestral (AA)
- Heterocigoto (AG)
- Modificado (GG)

7.8.1.2 Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)

Definición operacional. Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman, medido en mililitros por minuto y calculado mediante la ecuación CKD-EPI (14,51).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador

- mL/min/1.73m²

7.8.1.3 Función renal conservada

Definición operacional. Filtrado glomerular estimado mediante la ecuación CKD-EPI ≥ 60 mL/min/1.73m², actualización 2021 (14,51).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Control: ≥ 60 mL/min/1.73m²
- Caso: < 60 mL/min/1.73m²

7.8.2 Variables Intervinientes

7.8.2.1 Hemoglobina glucosilada



Definición operacional: Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas (52).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / De razón

Indicador

- Porcentaje (%)

7.8.2.2 Control glucémico por hemoglobina glucosilada

Definición operacional: De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-SSA2-2010), para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, se considera un caso en control glucémico con una cifra de HbA1c menor a 7% (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador:

- Controlado: HbA1c < 7%
- No controlado: HbA1c $\geq$ 7%

7.8.2.3 Glucemia en ayunas

Definición operacional: Determinación de glucosa en la sangre medida en ayuno.

Su valor se utiliza como criterio para el diagnóstico de DT2 y para el seguimiento y control de la enfermedad (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador

- mg/dL

7.8.2.4 Control glucémico por glucemia en ayunas

Definición operacional: De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-015-SSA2-2010), Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, se considera un caso en control con un nivel de glucemia plasmática de entre 70mg/dL y 130mg/dL y en descontrol con una cifra mayor a 130mg/dL (53).



Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador:

- Controlado: $<130\text{mg/dL}$
- No controlado: $\geq 130\text{mg/dL}$

7.8.2.5 Colesterol total

Definición operacional: Cantidad de colesterol total en sangre. Incluye los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (54).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador

- mg/dL

7.8.2.6 Control de colesterol

Definición operacional. De acuerdo con el apéndice normativo D (metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente), de la NOM-015-SSA2-2010, se considera controlado un valor menor $<200\text{mg/dL}$ y en descontrol con una cifra $\geq 200\text{mg/dL}$ (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa/Nominal

Indicador

- Controlado: $<200\text{mg/dL}$
- No controlado: $\geq 200\text{mg/dL}$

7.8.2.7 c-LDL

Definición operacional: Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad. Los niveles elevados aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, ya que se depositan en las paredes de las arterias (54).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador:



- mg/dL

7.8.2.8 Control de c-LDL

Definición operacional: De acuerdo con el apéndice normativo D (metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente), de la NOM-015-SSA2-2010, se considera controlado un valor menor $<100\text{mg/dL}$ y en descontrol con una cifra $\geq 100\text{mg/dL}$ (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Controlado: $<100\text{mg/dL}$
- No controlado: $\geq 100\text{mg/dL}$

7.8.2.9 c-VLDL

Definición operacional: Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad. Su principal función es el transporte de triglicéridos al tejido muscular y adiposo. Un nivel elevado se asocia a depósito de placas de ateroma en las paredes arteriales limitando el paso de la sangre y restringiendo el flujo sanguíneo (55–57).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador:

- mg/dL

9.8.3.10 Control de c-VLDL

Definición operacional: Reporte de c-VLDL calculado en base del nivel de triglicéridos, corresponde a la quinta parte del valor de triglicéridos. El cálculo no es preciso cuando el nivel de triglicéridos es mayor de 400mg/dL , por lo que en esos casos no es recomendable realizarlo (58).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Controlado: $<30\text{mg/dL}$
- No controlado: $>30\text{mg/dL}$



9.8.3.11 c-HDL

Definición operacional: Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad. Las HDL se encargan de transportar el colesterol libre y fosfolípidos de los tejidos periféricos al hígado, donde el colesterol se transforma en ácidos biliares para ser eliminado a través de la bilis. Las HDL poseen la capacidad de eliminar el colesterol de las paredes arteriales y transportarlo al hígado para su excreción (54).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador:

- mg/dL

9.8.3.12 Control de c-HDL

Definición operacional: De acuerdo con el apéndice normativo D, de la NOM-015-SSA2-2010, en mujeres se considera controlado un valor $>50\text{mg/dL}$, y en descontrol con una cifra $\leq 50\text{mg/dL}$. En hombres se considera controlado con un valor $>40\text{mg/dL}$ y descontrolado con una cifra $\leq 40\text{mg/dL}$ (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Controlado: $>50\text{ mg/dL}$ en la mujer, y $>40\text{mg/dL}$ en el hombre
- No controlado: $\leq 50\text{ mg/dL}$ en la mujer, y $\leq 40\text{mg/dL}$ en el hombre

9.8.3.13 Triglicéridos

Definición operacional: Evaluación de laboratorio que consiste en la determinación de las moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. También llamados triacilgliceroles (54).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador

- mg/dL



9.8.3.14 Control de triglicéridos

Definición operacional: De acuerdo con el apéndice normativo D (metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente), de la NOM-015-SSA2-2010, se considera controlado un valor de triglicéridos $<150\text{mg/dL}$ y en descontrol con una cifra $\geq 150\text{mg/dL}$ (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Controlado: $<150\text{mg/dL}$
- No controlado: $\geq 150\text{mg/dL}$

9.8.3.15 Presión arterial

Definición operacional: Se define como la presión ejercida por la sangre sobre las paredes de las arterias. La cual depende del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas al paso de la sangre por el sistema circulatorio (59).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador: mmHg

9.8.3.16 Control de presión arterial

Definición operacional: De acuerdo con el apéndice normativo D, de la NOM-015-SSA2-2010, las metas del control de la presión arterial consisten en mantener niveles de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) respectivamente, menor de 130/80 mmHg, y descontrol como cifras mayores a las mencionadas (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador:

- PAS Controlada $<130\text{ mmHg}$
- PAS No controlada $\geq 130\text{ mmHg}$
- PAD Controlada $<80\text{ mmHg}$
- PAD No controlada $\geq 80\text{ mmHg}$



9.8.3.17 Índice de masa corporal (IMC)

Definición operacional: También conocido como índice de Quetelet, es el resultado de la división del peso corporal en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado (kg/m^2) (54).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa / De razón

Indicador

- kg/m^2

9.8.3.18 Control de peso

Definición operacional: De acuerdo con la NOM-015-SSA2-2010, se clasifica peso normal IMC >18.5 y <24.9 , sobrepeso IMC >25 y <29.9 , obesidad IMC >30 (53).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa/Nominal

Indicador

- Peso normal: IMC <24.9
- Sobrepeso: IMC >25 y <29.9
- Obesidad: IMC >30

7.8.3 Variables Universales

7.8.3.1 Sexo

Definición operacional: Características fisiológicas y sexuales con las que nacen los seres humanos (52).

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa/Nominal

Indicador

- Femenino: 1
- Masculino: 2



7.8.3.2 Edad

Definición operacional: Tiempo que ha vivido una persona, desde su nacimiento al día de realizar el estudio (60).

Tipo de variable/escala de medición: Cuantitativa/De razón

Indicador

- Años

7.8.4 Variables Confusoras

7.8.4.1 Medicamentos

Definición operacional: Sustancia química utilizada para el tratamiento de una enfermedad e integrado en una forma farmacéutica (61). Consumido por el paciente y prescrito por el médico para el manejo de una patología específica, documentado en el expediente clínico.

Tipo de variable/escala de medición: Cualitativa / Nominal

Indicador

- Nombre del fármaco

7.9 Técnicas y procedimientos

7.9.1 Recolección de datos y muestras

Se incluyeron 398 muestras de pacientes con DM2, con y sin ERD (casos y controles), de la Ciudad de Chihuahua y Ciudad Juárez, Chihuahua. Los pacientes fueron procedentes de tres Unidades de Salud Pública, dos correspondientes al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), (UMF No. 33 en Cd. Chihuahua, Hospital General de Zona No. 6 “Benito Juárez” de Cd. Juárez) y del Instituto Municipal de Pensiones (IMPE) de Chih. Chih.

Las muestras de ADN, así como los datos clínicos de los pacientes adscritos a la UMF No. 33 del IMSS y del IMPE derivaron del proyecto: “Asociación entre los polimorfismos



+294T/C de PPAR- β/δ y PRO12ALA de PPAR- γ 2 con DM2”. Proyecto aprobado por el IMSS con número de registro R-2020-805-028 y por el Comité de Ética en Investigación de la FMyCB con el *adendum* CI-020-19. Se actualizo y completo la base de datos durante el año 2023, para la recolección de las variables de estudio.

Las muestras de ADN y los datos clínicos de los pacientes adscritos al HGZ No. 6, que aceptaron participar en este proyecto de investigación, (previo consentimiento informado, bajo el nombre inicial de este proyecto: “Asociación de los polimorfismo rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con Enfermedad Renal Diabética en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de Chihuahua, México”, aprobado por el IMSS con número de registro R-2021-805-003 y sometido al Comité de Ética en Investigación de la FMyCB con el número de registro CI-047-22, fueron colectadas durante el periodo de enero a diciembre de 2023.

La Figura 6 muestra el flujograma de la selección de los participantes del estudio.

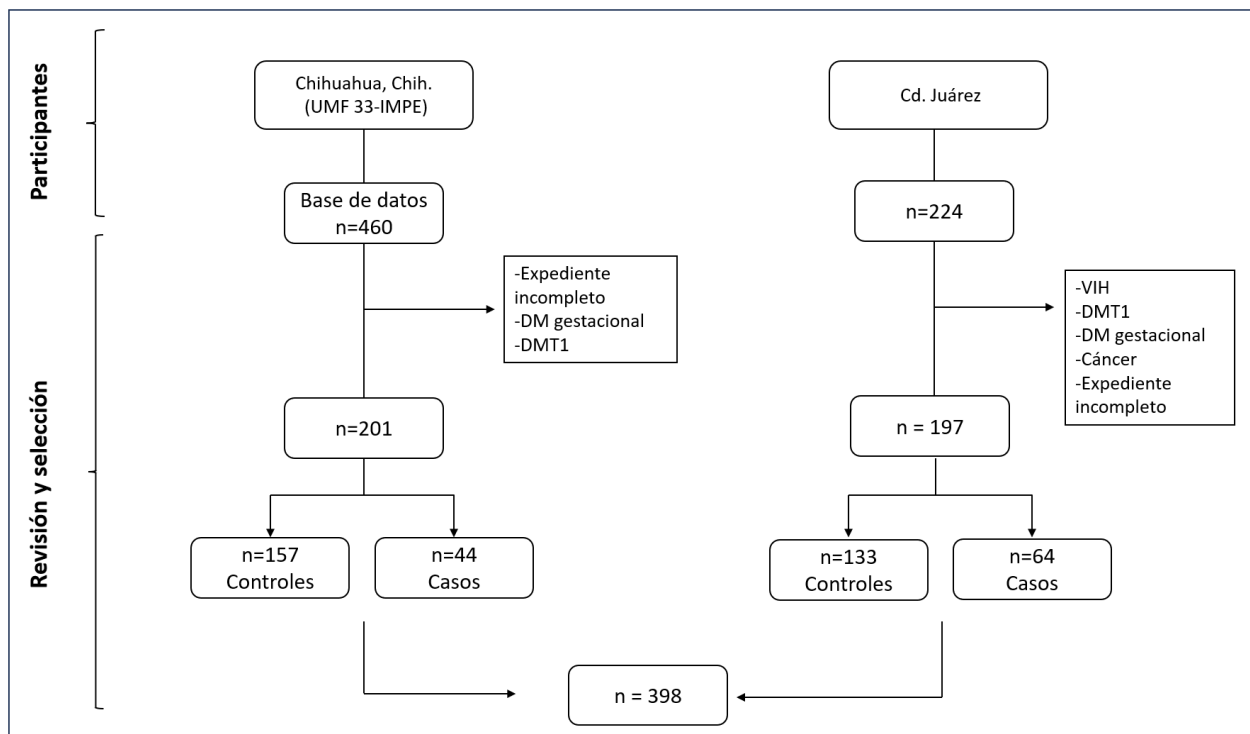


Figura 6. Flujograma de la selección de participantes.



7.9.2 Extracción de ADN

Ya se contaba con el ADN de las muestras de la Cd. de Chihuahua. Las muestras de sangre periférica de los pacientes de Cd. Juárez se centrifugaron a 1500 rpm por 10 minutos. Posteriormente, se separó la capa leucocitaria (buffy coat) para la extracción del ADN genómico utilizando el Kit Master Pure™ Complete DNA & Purification, siguiendo las especificaciones del fabricante. Se determinó la pureza y concentración del ADN con el BioSpectrometer Basic de Eppendorf y se almacenaron las muestras a -20°C hasta su uso.

7.9.3 Amplificación de PCR por punto final

Polimorfismo rs741301

Se utilizaron 2 primers: **ELMO1** (rs741301) **F** 5' – CAC AAC TGT CTC AAC AGT CTG – 3', **R** 5' – GCA ATA GAT TTT ATG AGG TGG TAG – 3'. Para amplificar se utilizó el termociclador Agilent SureCycler 8800, (Santa Clara, CA. EE. UU) el programa de amplificación consistió en un hot start de 94°C/5 minutos, seguido de 35 ciclos de 94°C/60 segundos, una temperatura de hibridación de 55°C/60 segundos y una elongación a 72°C/90 segundos, con una extensión final de 72°C/10 minutos. En la mezcla de reacción se adicionaron 12.5 µL de Promega Go taq G2 Green Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.), 0.5 µL de cada primer a una concentración inicial de 10mM, 3 µL de templado de ADN (60 ng), y finalmente, 8.5 µL de agua libre de nucleasas. Obteniendo un amplicón de 188 pb. (Figura 7).

Una vez terminada la PCR los productos fueron digeridos con la enzima AluI (Thermo Fisher Scientific FastDigest AluI, EE. UU). La reacción de digestión utilizó 10.75 µL de agua libre de nucleasas, 1 µL de 10X FastDigest Green Buffer (Thermo Fischer Scientific, EE. UU), 0.25 µL de enzima AluI y 3 µL de amplicón. Se incubó durante 1h a 37°C, el producto de digestión se separó mediante electroforesis en gel de agarosa al 3% a 80V durante 1h. Se visualizaron las bandas mediante el fotodocumentador MiniBIS Pro (DNR Bio-Imaging Systems, Neve Yamin, Israel), observando un patrón de migración del



producto de digestión, una sola banda de 188 pb para los homocigotos AA, 2 bandas de 164 y 24 pb para los homocigotos GG y 3 bandas de 188, 164 y 24 pb para los heterocigotos AG (Figura 8).

Una vez que se determinó el genotipo de cada polimorfismo estos fueron capturados en un documento de Excel y se codificaron de manera politómica, posteriormente se exportaron y analizaron en STATA software versión 11.0 (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA).

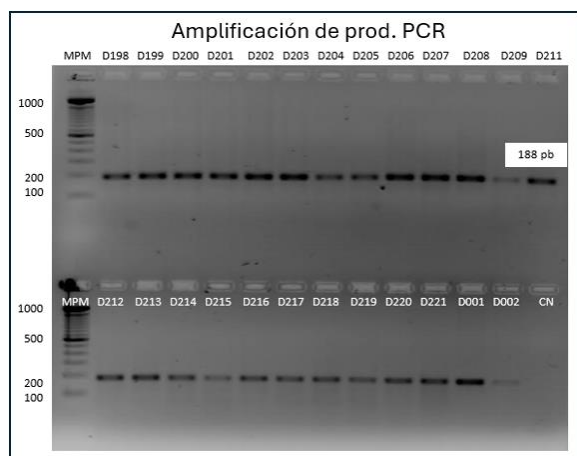


Figura 7. Amplicon. Gel de agarosa 2%, buffer TAE, 60 min a 80 V, teñido con bromuro de etidio, MPM de 100pb, 2 μ L de amplicon.

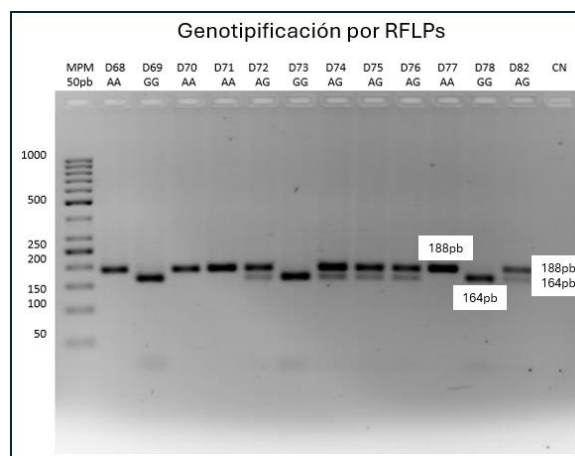


Figura 8. Genotipos. Gel de agarosa 3%, buffer TAE, 90 min a 80 V, teñido con bromuro de etidio, MPM de 50pb, 8 μ L de producto de digestión.

7.10 Diseño y plan de análisis de datos

Utilizamos la prueba χ^2 (χ) para verificar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW), comparación entre las frecuencias observadas vs calculadas ($P^2+2Pq+r^2=1$). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$. Las medidas cuantitativas se describieron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), para variables con distribución normal o no normal, respectivamente. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para describir variables categóricas. Las medidas antropométricas y bioquímicas se compararon por grupo/modelo de genotipo con análisis de varianza o prueba de Kruskal Wallis. Cuando se identificaron diferencias significativas, se realizó una prueba post hoc de Bonferroni o de Dunn, de acuerdo al análisis. Para la



comparación de casos y controles se realizó la prueba t de Student o prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann Whitney), para las variables en escala de razón. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba χ^2 de Pearson.

Se usaron modelos de regresión lineal múltiple para ajustar por factores de confusión. La significancia estadística se determinó con una $p \leq 0,05$.

7.11 Recursos materiales

Materiales

El laboratorio de Biología Molecular cuenta con los equipos, materiales, reactivos y Kits para la genotipificación de polimorfismos.

Equipos

- ✓ Espectrofotometro. BioSpectrometer Basic de Eppendorf, Hamburgo, Alemania.
- ✓ Congelador de -20°C . Thermo Fisher, Fitchburg, Estados Unidos.
- ✓ Incubadora a baño maría. Thermo Fisher Scientific, Waltham, Estados Unidos.
- ✓ Termociclador Agilent SureCycler 8000. Agilent, Santa Clara, Estados Unidos.
- ✓ Pipetas eppendorf 10 uL, 20 uL, 100 uL, 1000 uL. Eppendorf, Hamburgo, Alemania.
- ✓ Centrifugadora. Eppendorf, Hamburgo, Alemania.
- ✓ Centrifugadora, Beckman Coulter, Indianapolis, Estados Unidos.
- ✓ Bascula analítica. Ohaus, New Jersey, Estados Unidos.
- ✓ Horno de microondas. Sharp, Tokio, Japón.
- ✓ Fuente de alimentación para electroforesis. PowerPac™ Basic Biorad, CA, Estados Unidos.
- ✓ MiniBIS Pro visualizador UV. DNR Bio-Imaging Systems, Neve Yamin, Israel.
- ✓ Cámara de electroforesis horizontal Owl Separation, Systems, Inc. NH, Estados Unidos.
- ✓ Cámara de electroforesis vertical, Mini-PROTEAN, Biorad, CA, Estados Unidos.
- ✓ Computadora. Hewlett Packard, Palo Alto, Estados Unidos.



- ✓ Campana de extracción de gases. Labconco, Kansas, Estados Unidos.
- ✓ Vortex Mixers. VWR, Georgia, Estados Unidos.

7.12 Fuente de financiamiento

Los recursos para los estudios de biología molecular y uso de papelería, lápices, impresora, tinta para impresora, calculadora, equipo de cómputo e internet fueron solventados por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la UACH. Algunos reactivos fueron solventados por el responsable de laboratorio.

Los recursos financieros para los estudios paraclínicos formaron parte de la atención de los pacientes derechohabientes del IMSS e IMPE que forman parte de la atención rutinaria de los mismos.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la UACH y registrado con el número CI-047-22, así como por el comité Local de Investigación en Salud 805 del IMSS, con el número de registro R-2021-805-003.

El estudio se encuentra dentro de la normatividad internacional dictada por la Declaración Universal de los Derechos Humanos (62), el Código de Nüremberg (63), la Declaración de Helsinki (64) y el Informe de Belmont (65). Se apega a la normatividad nacional de acuerdo a lo dictado por la Ley General de Salud en el Título Quinto “Investigación para la Salud” artículos 96-103 (66). Así como también dentro de lo establecido por la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”: Capítulo I, artículos 13-27 (67).



9. RESULTADOS

9.1 Características generales de la población total

Se analizaron un total de 398 muestras de pacientes adultos con DM2 del estado de Chihuahua, de la Cd. De Chih., y de Cd, Juárez. La población de estudio se separó en controles (n=290, 72.85%) y casos (n=108, 27.15%) de acuerdo con la TFGe. La mediana de edad de la población fue de 55-63 años. Predominó el sexo femenino tanto en la población total (65%), como en los controles (67%) y casos (59%).

El grupo control tuvo mayor descontrol glucémico (65%), con respecto a los casos (52%), de acuerdo a las cifras de HbA1c, sin embargo, es importante mencionar que solo contamos con el reporte de esta variable en 301 pacientes, el 76% de los controles y 69% de los casos. No obstante, el comportamiento fue similar cuando evaluamos el control glucémico mediante la variable glucosa sérica. Las principales comorbilidades en ambos grupos de estudio fueron la hipertensión (71% y 96%), dislipidemia (94% y 77%) y las alteraciones en el control de peso (sobrepeso-obesidad) 89 y 83% respectivamente.

9.2 Grupos farmacológicos utilizados en la población de estudio

En la Tabla 4 se muestran los principales grupos farmacológicos utilizados para el control de la DM2 (insulina, biguanidas e inhibidores de SGLT2). Se encontraron diferencias significativas en el caso de las sulfonilureas y biguanidas, entre controles y casos, ya que ambos fármacos al tener depuración renal están contraindicados en la nefropatía avanzada, por lo que es esperado que sea menos prescrito en pacientes con ERD. La insulina también fue más utilizada en los controles.

Los grupos farmacológicos más comunes para el manejo de la HAS fueron los diuréticos, betabloqueadores, calcioantagonistas y ARA-II. Observamos diferencia entre la prescripción de alfabloqueadores y calcioantagonistas entre los controles y casos. Para el manejo de la dislipidemia los fármacos más utilizados fueron estatinas y fibratos, mayormente utilizados en los controles (Tabla 4). Un 27% de los casos (ERD) presentó



complicaciones secundarias al daño renal por lo que incluían manejo farmacológico para la anemia y uremia.

Algunos grupos farmacológicos utilizados para el manejo de la HAS y la DM2 se consideran nefroprotectores, independientemente del control tensional y glucémico que ejercen. Estos fármacos retardan la progresión del daño renal, se asocian a reducción de la proteinuria y reducción de mortalidad. Los fármacos nefroprotectores son los ARA-II, IECA, inhibidores de SGLT2, arGLP1 e iDPP4 (17,22,68,69). En la Gráfica 1 se muestra la distribución de la prescripción de los fármacos nefroprotectores en ambos grupos de estudio. No observamos diferencias en la prescripción de estos fármacos entre controles y casos (Tabla 4). El análisis de regresión logística multivariada no mostró interacción de ninguno de estos fármacos con el polimorfismo en estudio y el desarrollo de la ERD.

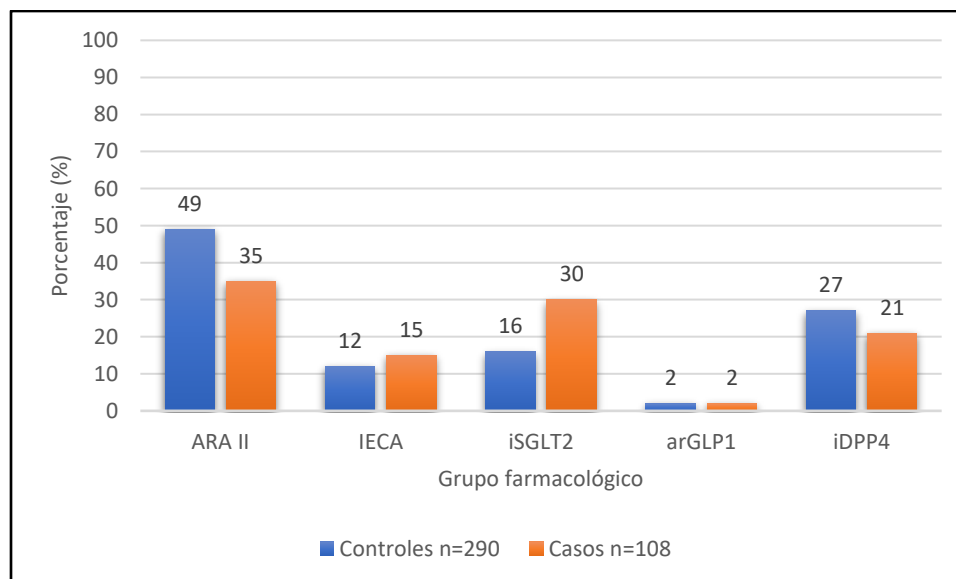
Tabla 4. Grupos farmacológicos prescritos para DM2 y comorbilidades entre los grupos de estudio

Grupos farmacológicos	Controles n=290 (%)	Casos n= 108 (%)	P
Manejo DM2			
Biguanidas	244 (84.13)	41 (37.96)	<0.001
Sulfonilureas	47 (13.20)	2 (1.85)	<0.001
Tiazolidinedionas	34 (11.72)	10 (9.25)	0.490
Inhibidores de alfa glucosidasa	6 (2.06)	5 (4.62)	0.164
Insulina	84 (28.96)	60 (55.55)	<0.001
iSGLT2	47 (16.20)	32 (29.62)	0.003
arGLP1	5 (1.72)	2 (1.85)	0.929
iDPP4	77 (26.55)	23 (21.29)	0.287
Manejo de la HAS			
Diuréticos	79 (27.24)	43 (39.81)	0.566
Betabloqueadores	46 (15.86)	23 (21.29)	1.000
Alfabloqueadores	3 (1.03)	11 (10.18)	<0.001
Calcioantagonistas	50 (17.24)	46 (42.59)	<0.001
ARA-II	141 (48.62)	68 (35.18)	0.670



IECA	34 (11.72)	16 (14.81)	0.827
Vasodilatadores	5 (1.72)	1 (0.92)	0.382
Manejo de la dislipidemia			
Estatinas	90 (31.03)	46 (42.59)	0.012
Inhibidores de absorción de colesterol	13 (4.48)	2 (1.85)	0.402
Fibratos	47 (16.20)	10 (9.25)	0.016
Manejo complicaciones de enfermedad renal			
Cetoanalogos		7 (6.48)	
Eritropoyetina		22 (20.37)	

Abreviaturas: iSGLT2 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa, arGLP1 agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, iDPP4 Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4, ARA-II Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II, IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



Gráfica 1. Prescripción de fármacos nefroprotectores entre los grupos de estudio. ARA-II Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II, IECA Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aGLP1 agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, iDPP4 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.



9.3 Frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de HW

Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas de la población total y en ambos grupos de estudio, casos y controles. Se compararon las frecuencias observadas con las esperadas, y determinamos que la población se encontraba en equilibrio HW (Tabla 5).

La frecuencia del alelo menor (G), fue igual tanto en la población total como en los controles (38%) y similar a la observada en los casos (36%). No hubo diferencias al comparar las frecuencias genotípicas entre los controles y casos (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencias genotípicas, alélicas y HW en población total y grupos de estudio

Población	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica			HWE	p^-
	n (%)		n (%)			p	
	A	G	AA	AG	GG		
Total	496 (62)	300 (38)	156 (39)	184 (46)	58 (16)	0.95	
Controles	358 (62)	222 (38)	110 (38)	138 (48)	42 (14)	0.99	0.648
Casos	138 (64)	78 (36)	46 (42.5)	46 (42.5)	16 (15)	0.73	

Abreviaturas: p prueba de χ^2 (χ). HWE Equilibrio de Hardy-Weinberg, G Alelo menor. Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. p^- prueba de χ^2 para comparar controles y casos.

9.4 Parámetros bioquímicos entre los genotipos en población total en el modelo de herencia codominante

Se realizó el análisis exploratorio en población total de cada una de las variables bioquímicas de acuerdo con el genotipo, sin observar diferencias en la mayoría de las variables. Únicamente en el tiempo de evolución de la DM2, la cual fue mayor en los homocigotos A y en la PAD que fue mayor en los homocigotos GG (Tabla 6).



Tabla 6. Comparación de parámetros bioquímicos entre los genotipos (modelo codominante) en población total

VARIABLE	GENOTIPO			
	Media ± DE/Md (RIC)			P
	AA n = 156 (78.78%)	AG n = 184 (46.23%)	GG n = 58 (14.57%)	
Edad (años)	56.00 (49.50-64.00)	57.00 (49.50-62.00)	59.50 (51.00-66.00)	0.371
Edad de diagnóstico DM2 (años)	45.53 ± 10.30	46.37 ± 10.45	48.16 ± 9.97	0.260
Tiempo de evolución DM2 (años)	11.00 (5.00-20.00)	8.00 (4.00-15.00)	9.00 (3.00-15.00)	0.040
&Tiempo de evolución de HAS (años)	10.00 (5.00-18.00)	7.00 (4.00-18.00)	9.00 (3.00-21.00)	0.757
IMC (kg/m²)	29.73 (26.28-33.53)	30.85 (27.25-34.87)	30.70 (27.40-35.55)	0.211
PAS (mmHg)	120.00 (114.00-130.00)	124.00 (120.00-130.00)	127.50 (120.00-135.00)	0.078
PAD (mmHg)	80.00 (70.00-80.00)	80.00 (70.00-80.00)	80.00 (75.00-83.00)	0.048
Glucosa en ayuno (mg/dL)	136.00 (109.00-186.50)	135.00 (106.00-172.00)	141.00 (104.00-189.00)	0.830
*HbA1c (%)	7.90 (6.50-9.30)	7.20 (6.30-8.60)	7.20 (6.40-9.10)	0.119
Urea (mg/dL)	37.70 (29.00-51.00)	35.00 (25.60-47.80)	36.00 (26.10-51.00)	0.250
Creatinina (mg/dL)	0.90 (0.70-1.28)	0.84 (0.70-1.20)	0.81 (0.70-1.20)	0.951
Ácido úrico (mg/dL)	5.10 (3.90-6.40)	5.20 (4.20-6.40)	4.80 (4.40-5.60)	0.738
Colesterol total (mg/dL)	181.00 (149.00-202.00)	185.00 (155.00-215.00)	184.00 (161.00-207.00)	0.382
c-HDL colesterol (mg/dL)	46.00 (40.20-52.00)	45.00 (37.50-50.30)	45.05 (36.80-54.00)	0.768
c-LDL colesterol (mg/dL)	93.05 ± 35.43	99.28 ± 37.17	99.60 ± 40.00	0.444
c-VLDL colesterol (mg/dL)	33.00 (23.80-43.20)	34.10 (23.60-48.00)	34.50 (26.00-42.50)	0.441
Triglicéridos (mg/dL)	165.00 (119.00-216.00)	170.50 (118.00-240.00)	172.50 (130-212.50)	0.441
Hb (g/dL)	13.55 (12.00-15.00)	13.85 (12.10-14.95)	14.07 (12.50-14.90)	0.472
TFGe (mL/min/1.73m²)	88.45 (53.80-107.30)	86.05 (60.85-104.65)	94.80 (54.70-104.00)	0.921

Abreviaturas: DM2 Diabetes tipo 2, HAS Hipertensión Arterial Sistémica, IMC Índice de Masa Corporal, PAS Presión Arterial Sistólica, PAD Presión Arterial Diastólica, HbA1c Hemoglobina glucosilada, HDL Colesterol de alta densidad, LDL Colesterol de baja densidad, Hb Hemoglobina, TFGe Tasa de Filtrado Glomerular estimada. [&]Tiempo de evolución de HAS (años) n=239, [¥]HbA1c (%) n=301. Los datos con distribución normal fueron expresados como media $\pm$ DE, los datos con distribución no normal se expresan como Md y RIC. Valor de p <0.05 se consideró estadísticamente significativo, por la prueba Anova de una vía o prueba de Kruskal Wallis.



9.5 Variables demográficas y clínicas de acuerdo con el genotipo (modelo codominante)

Se compararon las variables demográficas y clínicas por grupo de estudio (controles y casos) y de acuerdo con el genotipo. La edad de los pacientes con ERD fue mayor en los casos comparado con los controles, tanto en población total como entre los genotipos, sin observar diferencias entre los genotipos al interior de cada grupo. Resultados similares se observaron en el tiempo de evolución de la DM2, sin embargo, en este caso, al interior de los controles se observaron diferencias entre los genotipos, de acuerdo con la prueba de Dunn los individuos homocigotos AA mostraron un mayor tiempo de evolución. La evolución de la HAS también fue mayor en los pacientes con ERD, sin diferencias dentro del grupo de estudio. El IMC fue significativamente más bajo en los casos (ERD) a nivel de población total y entre los genotipos AA y AG, después de comparar con los controles. La PAD solo mostró diferencia al comparar el genotipo GG entre controles y casos, siendo más alta en los controles (Tabla 7). En el resto de las variables analizadas no se observaron diferencias a ningún nivel.

Tabla 7. Comparación de variables demográficas y clínicas por grupo de estudio y genotipo

Variable	Genotipo	Sin ERD (TFGe ≥ 60 mL/min/1.73m ²)	Con ERD (TFGe < 60 mL/min/1.73m ²)	p^*	$p^{\wedge}$
		Media $\pm$ DE/Md (RIC)	Media $\pm$ DE/Md (RIC)		
Edad (años)	Total	55.00(48.00-61.00)	63.00 (56.00-73.00)		<0.001
	AA	54.00 (48.00-61.00)	61.00 (55.00-73.00)	<0.001	
	AG	55.00 (48.00-61.00)	60.00 (56.00-72.00)	<0.001	
	GG	56.00 (48.00-61.00)	68.00 (65.50-69.00)	<0.001	
		$p^* = 0.981$	$p^* = 0.206$		
Edad de diagnóstico DM2 (años)	Total	45.97 $\pm$ 8.89	47.17 $\pm$ 13.44		0.390
	AA	44.93 $\pm$ 8.90	46.98 $\pm$ 13.05	0.333	
	AG	46.56 $\pm$ 8.84	45.83 $\pm$ 14.28	0.743	
	GG	46.80 $\pm$ 8.99	51.62 $\pm$ 11.75	0.153	

		$p^* = 0.293$	$p^* = 0.331$	
	Total	7.00 (3.00-13.00)	17.50 (11.00-23.00)	<0.001
Tiempo de Evolución DM2 (años)	AA	10.00 (5.00-14.00) ^a	17.50 (10.00-23.00)	<0.001
	AG	6.00 (4.00-11.00) ^b	19.00 (12.00-22.00)	<0.001
	GG	5.00 (3.00-10.00) ^b	15.50 (10.50-25.50)	0.002
		$p^* = 0.012$	$p^* = 0.936$	
	Total	7.00 (4.00-14.00)	15.00 (7.00-23.00)	<0.001
&Tiempo de evolución HAS (años)	AA	9.00 (4.00-14.00)	13.50 (7.00-22.00)	0.021
	AG	7.00 (4.00-14.00)	19.00 (7.00-23.00)	<0.001
	GG	5.00 (2.00-15.00)	14.00 (8.00-23.00)	0.036
		$p^* = 0.418$	$p^* = 0.670$	
	Total	31.24 (27.47-35.25)	28.64 (25.69-32.13)	<0.001
IMC (kg/m²)	AA	31.00 (27.18-34.81)	27.35 (25.10-31.77)	0.002
	AG	31.93 (27.99-35.53)	29.02 (25.97-31.64)	0.002
	GG	30.70 (26.96-35.75)	30.41 (27.87-35.07)	0.931
		$p^* = 0.354$	$p^* = 0.103$	
	Total	120.00 (120.00-130.00)	125.00 (120.00-132.00)	0.208
PAS (mmHg)	AA	120.00 (115.00-130.00)	120.00 (113.00-132.00)	0.375
	AG	123.00 (120.00-131.50)	125.00 (120.00-130.00)	0.832
	GG	125.00 (120.00-135.00)	130.00 (124.50-132.50)	0.182
		$p^* = 0.186$	$p^* = 0.258$	
	Total	80.00 (70.00-80.00)	80.00 (70.00-80.00)	0.213
PAD (mmHg)	AA	80.00 (70.00-80.00) ^a	80.00 (70.00-80.00)	0.860
	AG	80.00 (70.00-80.00) ^a	80.00 (70.00-80.00)	0.376
	GG	80.00 (77.00-88.00) ^b	80.00 (70.00-80.00)	0.039
		$p^* = 0.012$	$p^* = 0.933$	

Abreviaturas: DM2 Diabetes Tipo 2, HAS Hipertensión Arterial Sistémica, IMC Índice de Masa Corporal, PAS Presión Arterial Sistólica, PAD Presión Arterial Diastólica, &Tiempo de evolución HAS (años) n=153 controles, n=86 casos, DE desviación estándar, Md Mediana, RIC Rango Intercuartílico. Datos expresados como media $\pm$ DE y Md (RIC). Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo, por la prueba T student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (p^- entre controles y casos dependiente de genotipo),



Annova de una vía o prueba de Kruskal Wallis ($p^{\wedge}$ entre controles y casos independiente de genotipo), seguido por la prueba de Dunn, cuando se detectó diferencia significativa por genotipo (p^* por genotipo en los grupos de estudio).

Al comparar los parámetros bioquímicos por grupo de estudio y de acuerdo con el genotipo, los pacientes con genotipo AA con ERD (casos) presentaron niveles de glucosa sérica y HbA1c más bajos, respecto a los controles, sin diferencias al interior de su mismo grupo por genotipo. Sin embargo, dentro de los controles los homocigotos AA tuvieron el valor de HbA1c más alto, respecto al heterocigoto y homocigoto GG. Los valores de los solutos urémicos, como la urea, creatinina y ácido úrico fueron más altos en los casos, como era esperado debido al desarrollo de la ERD, tanto en los homocigotos como en el heterocigoto, lo cual está en relación directa con la disminución de la TFGe, la cual fue significativamente más baja en todos los genotipos dentro de este mismo grupo de estudio. La hemoglobina sérica fue menor en los casos, homocigotos AA y en los heterocigotos al comparar con los mismos genotipos de los controles (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de variables bioquímicas por grupo de estudio y genotipo (modelo codominante)

Variable	Genotipo	Sin ERD (TFGe ≥ 60 mL/min/1.73m ²)	Con ERD (TFGe < 60 mL/min/1.73m ²)	$p^{\sim}$	$p^{\wedge}$
		Media $\pm$ DE/Md (RIC)	Media $\pm$ DE/Md (RIC)		
Glucosa (mg/dL)	Total	144.00 (112.00-187.00)	124.50 (95.70-157.70)		<0.001
	AA	146.00 (113.00-202.00)	122.50 (95.00-161.00)	0.002	
	AG	136.50 (110.50-175.50)	129.50 (100.00-158.00)	0.088	
	GG	152.20 (107.00-207.00)	125.00 (95.50-143.00)	0.058	
		$p^* = 0.396$	$p^* = 0.764$		
*HbA1c (%)	Total	7.60 (6.50-9.30)	7.60 (6.50-9.30)		0.015
	AA	8.05 (6.70-9.60) ^a	6.60 (6.20-8.80)	0.006	
	AG	7.20 (6.30-8.60) ^b	7.25 (6.30-8.55)	0.993	
	GG	7.45 (6.60-10.50) ^b	7.05 (5.90-7.90)	0.144	
		$p^* = 0.015$	$p^* = 0.704$		

	Total	31.85 (25.00-39.00)	75.65 (51.80-101.80)	<0.001	
Urea (mg/dL)	AA	33.50 (26.70-41.00)	75.15 (49.85-103.00)	<0.001	
	AG	30.25 (24.00-38.00)	84.65 (55.55-107.00)	<0.001	
	GG	29.10 (24.00-39.00)	65.50 (53.20-76.00)	<0.001	
		$p^* = 0.183$	$p^* = 0.558$		
	Total	4.80 (4.00-5.80)	6.40 (5.00-7.10)	<0.001	
Ácido úrico (mg/dL)	AA	4.70 (3.70-5.80)	6.55 (5.65-7.00)	<0.001	
	AG	5.10 (4.10-6.00)	6.20 (4.60-7.30)	<0.001	
	GG	4.80 (4.20-5.60)	5.35 (4.60-6.95)	0.165	
		$p^* = 0.367$	$p^* = 0.562$		
	Total	184.50 (157.00-213.50)	177.00 (144.00-201.00)	0.072	
Colesterol total (mg/dL)	AA	183.00 (154.00-205.5)	170.00 (144.00-199.50)	0.237	
	AG	187.00 (157.00-216.00)	177.00 (142.00-215.00)	0.460	
	GG	187.00 (159.00-213.00)	176.00 (163.50-196.50)	0.217	
		$p^* = 0.487$	$p^* = 0.771$		
	Total	46.00 (38.20-51.00)	44.00 (35.00-51.30)	0.361	0.361
c-HDL (mg/dL)	AA	46.00 (40.00-53.00)	45.10 (40.30-49.10)	0.516	
	AG	45.80 (38.00-50.10)	43.65 (34.95-51.15)	0.812	
	GG	47.00 (38.90-53.00)	38.00 (31.00-58.00)	0.593	
		$p^* = 0.664$	$p^* = 0.846$		
	Total	98.33 ± 36.54	93.02 ± 38.38	0.340	
c-LDL (mg/dL)	AA	92.81 ± 36.83	93.65 ± 32.44	0.920	
	AG	99.73 ± 34.39	97.67 ± 46.63	0.811	
	GG	105.64 ± 41.08	78.82 ± 29.08	0.076	
		$p^* = 0.247$	$p^* = 0.459$		
	Total	34.00 (24.40-46.50)	33.00 (22.80-42.28)	0.206	
c-VLDL (mg/dL)	AA	34.00 (24.20-48.20)	30.60 (20.80-36.40)	0.098	
	AG	33.80 (23.60-46.60)	35.40 (24.40-50.40)	0.820	
	GG	34.40 (26.40-42.80)	34.90 (22.80-39.40)	0.596	

		$p^* = 0.852$	$p^* = 0.223$	
Triglicéridos (mg/dL)	Total	170.00 (122.00-232.50)	165.00 (114.00-211.40)	0.206
	AA	170.00 (121.00-241.00)	153.00 (104.00-182.00)	0.098
	AG	169.00 (118.00-233.00)	177.00 (122.00-252.00)	0.820
	GG	172.00 (132.00-214.00)	174.50 (114.00-197.00)	0.596
		$p^* = 0.852$	$p^* = 0.223$	
Creatinina (mg/dL)	Total	0.78 (0.60-0.90)	1.90 (1.40-4.00)	<0.001
	AA	0.70 (0.60-0.90)	1.95 (1.30-3.90)	<0.001
	AG	0.80 (0.60-0.90)	2.50 (1.60-5.30)	<0.001
	GG	0.70 (0.70-0.86)	1.50 (1.40-2.30)	<0.001
		$p^* = 0.539$	$p^* = 0.113$	
Hb (g/mL)	Total	14.17 (13.00-15.30)	11.90 (10.70-13.62)	<0.001
	AA	14.10 (12.70-15.40)	11.60 (10.40-13.50)	<0.001
	AG	14.30 (13.10-15.25)	11.85 (10.40-13.40)	<0.001
	GG	14.08 (12.80-14.91)	13.30 (11.50-14.60)	0.288
		$p^* = 0.839$	$p^* = 0.053$	
TFGe (mL/min/1.73m²)	Total	100.10 (82.40-108.60)	32.10 (14.35-47.60)	<0.001
	AA	100.65 (82.40-109.30)	32.90 (14.70-49.90)	<0.001
	AG	100.45 (81.20-107.90)	26.45 (9.10-41.40)	<0.001
	GG	98.65 (88.00-108.80)	39.85 (24.20-52.25)	<0.001
		$p^* = 0.608$	$p^* = 0.161$	

Abreviaturas: HbA1c Hemoglobina glucosilada, c-HDL Colesterol de alta densidad, c-HDL Colesterol de baja densidad, c-VLDL colesterol de muy baja densidad, Hb Hemoglobina, TFGe Tasa de Filtrado Glomerular estimada, *HbA1c n=226 controles, n=75 casos. DE desviación estándar, Md Mediana, RIC Rango Intercuartílico. Datos expresados como media $\pm$ DE y Md (RIC). Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo, por la prueba t student o la prueba suma de rangos de Wilcoxon (p^- entre controles y casos dependiente de genotipo), Anova de una vía o prueba de Kruskal Wallis (p^+ entre controles y casos independiente de genotipo), seguido por la prueba de Dunn, cuando se detectó diferencia significativa por genotipo (p^* por genotipo en los grupos de estudio).

9.6 Modelos de herencia entre controles y casos en la población total.

Se exploró la distribución de los genotipos en distintos modelos de herencia entre los grupos de estudio. No se observaron diferencias al comparar los genotipos entre controles y casos en ninguno de los modelos de herencia. Se tomó como alelo de referencia el alelo menor (G) (Tabla 9). Tampoco se observaron diferencias al analizar la distribución de los genotipos por modelos de herencia entre controles y casos, en los pacientes de Chihuahua, Chih., ni en los de Cd. Juárez Chih. (Ver anexo 1, Tabla suplementaria 1 y 2).

Tabla 9. Distribución de genotipos por modelos de herencia del rs741301 entre los grupos de estudio

SNP	Sin ERD TFGe	Con ERD TFGe			
rs741301	(≥ 60 mL/min/1.73m ²) n=290 (%)	(<60 mL /min/1.73m ²) n= 108 (%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i> ⁻
Codominante					
GG	42 (14.50)	16 (14.80)		1	
AG	138 (47.60)	46 (42.60)	0.648	0.87 (0.45-1.70)	0.694
AA	110 (37.90)	46 (42.60)		1.09 (0.56-2.15)	0.785
Dominante					
AG/GG	180 (62.10)	62 (57.40)	0.397	1	
AA	110 (37.90)	46 (42.60)		1.21 (0.77-1.90)	0.397
Recesivo					
GG	42 (14.50)	16 (14.80)	0.889	1	
AA/AG	248 (85.50)	92 (85.20)		0.96 (0.52-1.76)	0.889
Sobredominante					
AG	138 (47.60)	46 (42.60)	0.374	1	
AA/GG	152 (52.40)	62 (57.40)		1.22 (0.78-1.91)	0.375

Abreviaturas: SNP Polimorfismo de un solo nucleótido, ERD Enfermedad Renal Diabética, TFGe Tasa de Filtrado Glomerular estimada, OR Razón de momios, IC Intervalo de confianza, Valor de *p* <0.05 se consideró estadísticamente significativo. *p* Entre controles y casos. *p*⁻ al tomar como referencia el alelo menor (G). Regresión logística simple.



9.7 Asociación del rs741301 del gen ELMO1 con ERD

La población total se analizó de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM2, en menor y mayor a 15 años de evolución. Utilizando el modelo de herencia dominante y al tomar como referencia a los pacientes que al menos tuvieran un alelo G, observamos que aquellos individuos con el genotipo homocigoto para el alelo ancestral AA mostraron 2.7 veces más riesgo de desarrollar ERD. En el modelo sobredominante, los homocigotos AA y GG casi mostraron 3 veces más riesgo cuando la evolución de la DM2 fue menor a 15 años; ambos modelos después de ajustar por presión arterial sistólica, glucosa sérica y uso de biguanidas (Tabla 10).

En el modelo dominante se observó una sensibilidad de 22.5% y especificidad de 97.37%, con un 86.19% de datos clasificados correctamente y área bajo la curva de 0.82. En el modelo sobredominante se observó una sensibilidad de 22.5%, especificidad de 96.05%, con 85% de datos clasificados correctamente y con un área bajo la curva de 0.83.

Realizamos un análisis similar de manera individual con los pacientes de la Cd. De Chihuahua y Cd. Juárez, dividiendo a la población de ambas localidades de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM2, en menor y mayor de 15 años de evolución. Utilizando el modelo de herencia dominante y al tomar como referencia el tener al menos un alelo G. En la población de la Cd. de Chihuahua, el homocigoto ancestral (AA) en el modelo dominante, y los homocigotos AA y GG en el modelo sobredominante, mostraron mayor riesgo para el desarrollo de la ERD. Después de ajustar por glucosa sérica, PAS y uso de biguanidas. Esta diferencia no se observó al analizar a la población de Cd. Juárez. Sin embargo, al evaluar el tiempo de evolución de la DM2 en ambas poblaciones, la diferencia que se observó en la población de Chihuahua no está dada por una asociación con el genotipo, sino a la interacción con el tiempo de evolución, ya que hay una mayor cantidad de pacientes diabéticos con más de 15 años de evolución en Cd. Juárez (72 pacientes) en comparación con la Cd. Chihuahua (46 pacientes) (Tabla 10).

Tabla 10. Asociación del rs741301 con ERD de acuerdo con el tiempo de evolución de la DM2 en los modelos de herencia dominante y sobredominante

Modelo de herencia	Genotipo	Población total		Chihuahua		Juárez	
		aOR (IC 95%)	<i>p</i>	aOR (IC 95%)	<i>p</i> [~]	aOR (IC 95%)	<i>p</i> [^]
Dominante							
< 15 años	AG/GG	1		1		1	
	AA	2.72 (1.24-5.79)	0.012	2.99 (1.08-8.26)	0.034	2.74(0.73-10.17)	0.133
> 15 años	AG/GG	1		1		1	
	AA	0.54 (0.23-1.27)	0.163	0.31 (0.08-1.17)	0.083	0.68 (0.20-2.32)	0.538
Sobredominante							
< 15 años	AG	1		1		1	
	AA/GG	2.94 (1.31-6.63)	0.009	3.77 (1.27-11.20)	0.017	2.29 (0.61-8.64)	0.219
> 15 años	AG	1		1		1	
	AA/GG	0.56 (0.24-1.32)	0.190	0.75 (0.20-2.85)	0.675	0.35 (0.10-1.27)	0.113

Abreviaturas: aOR Razón momios ajustado por cifras de PAS, glucosa y uso de biguanidas. IC Intervalo de confianza. Valor de *p* <0.05 se consideró estadísticamente significativo. *p* Población total. *p*[~] Chihuahua. *p*[^] Juárez. Regresión logística múltiple.

9.8 Comparación entre pacientes con DM2 de la población de Cd. Chihuahua, Chih. y Cd. Juárez, Chih.

9.8.1 Frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de HW

La muestra total estuvo conformada por pacientes de las ciudades de Chihuahua y de Juárez, con una distribución total de pacientes cercana al 50% en ambas poblaciones, con 201 pacientes de Chihuahua (50.5%), (157 controles y 44 casos) y 197 pacientes de Cd. Juárez (49.49%), (133 controles y 64 casos). Ambas poblaciones se encontraron en Equilibrio Hardy-Weinberg. La frecuencia del alelo menor (G), fue más baja en la población de Cd. Juárez. No se observaron diferencias significativas al comparar las frecuencias genotípicas entre ambas poblaciones (Tabla 11).

Tabla 11. Equilibrio Hardy-Weinberg en población Chihuahua vs Ciudad Juárez

Población	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica			HWE	$p^{\sim}$
	n (%)		n (%)			p	
	A	G	AA	AG	GG		
Cd. Chihuahua	239 (59)	163 (41)	73 (36.3)	93 (46.2)	35 (17.5)	0.85	0.212
Cd. Juárez	257 (65)	137 (35)	83 (42)	91 (46)	23 (12)	0.97	

Abreviaturas: Prueba de χ^2 - p HWE Equilibrio de Hardy-Weinberg, $p^{\sim}$ entre poblaciones de estudio. G Alelo menor. Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

9.8.2 Características clínicas y bioquímicas en Cd. Chihuahua vs Cd. Juárez

La comparación de ambas poblaciones mostro varias diferencias relacionadas con la DM2 y con algunos parámetros de control metabólico. En términos generales la población de Cd. Juárez, presentó el diagnostico de diabetes a edad más temprana, el tiempo de evolución de la DM2 fue mayor, presentaron cifras más altas de glucosa sérica, HbA1c, colesterol, c-VLDL, triglicéridos y urea, así como menores niveles de Hb (Tabla 12). La cantidad de casos (ERD) fue mayor en Cd. Juárez (32.48%) en comparación con Cd. Chihuahua (21.89%) (Figura 6). Se observó un mayor control en las cifras de PA en la población de Juárez.

Tabla 12. Comparación de características clínicas y bioquímicas Población Cd. Chihuahua vs Cd. Juárez

Parámetro	Chihuahua (n=201)	Cd Juárez (n=197)	p
	Media $\pm$ DE/Md (RIC)	Media $\pm$ DE/Md (RIC)	
Edad (años)	57.59 $\pm$ 10.58	56.60 $\pm$ 11.49	0.375
Sexo n (%)			
Femenino	124 (61.69)	135 (65.53)	0.153
Masculino	77 (38.21)	62 (31.47)	
Edad de diagnóstico DM2 (años)	48.02 $\pm$ 9.96	44.54 $\pm$ 10.44	<0.001
Tiempo de evolución DM2 (años)	7.00 (4.00-14.00)	11.00 (5.00-20.00)	<0.001
&Tiempo de evolución HAS (años)	8.00 (4.00-16.00)	10.00 (5.00-21.00)	0.143
IMC (kg/m ²)	31.07 (27.21-34.13)	30.07 (26.53-35.08)	0.553
PAS (mmHg)	126.00 (120.00-131.50)	120.00 (118.00-130.00)	0.005
PAD (mmHg)	80.00 (72.00-80.00)	80.00 (70.00-80.00)	0.024



Glucosa en ayuno (mg/dL)	126.00 (101.00-163.00)	147.00 (115.00-189.00)	0.004
*HbA1c (%)	7.10 (6.30-8.40)	7.90 (6.70-9.70)	<0.001
Urea (mg/dL)	36.00 (26.00-44.00)	37.45 (27.25-62.50)	0.010
Creatinina (mg/dL)	0.90 (0.70-1.14)	0.80 (0.60-1.50)	0.275
Ácido úrico (mg/dL)	5.10 (4.10-6.20)	5.20 (4.20-6.50)	0.671
Colesterol total (mg/dL)	174.00 (152.00-203.00)	188.00 (158.00-215.00)	0.034
c-HDL colesterol (mg/dL)	45.00 (36.00-50.00)	46.40 (40.80-54.60)	0.063
c-LDL colesterol (mg/dL)	95.67 ± 40.03	99.21 ± 31.50	0.472
c-VLDL colesterol (mg/dL)	32.00 (22.60-41.20)	35.70 (25.70-49.20)	0.022
Triglicéridos (mg/dL)	160.00 (113.00-206.00)	178.50 (128.50-246.00)	0.022
Hb (g/dL)	14.30 (13.25-15.39)	13.10 (11.90-14.40)	<0.001
TFGe (mL/min/1.73m²)	84.60 (64.10-101.30)	95.40 (40.00-108.50)	0.475

Abreviaturas: IMC índice de masa corporal, PAS Presión arterial sistólica, PAD Presión arterial diastólica, HbA1c Hemoglobina glucosilada. c-HDL Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad, c-LDL Colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad, c-VLDL Colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad. Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. *Tiempo de evolución HAS (años) $n=239$, *HbA1c $n=301$.



10. DISCUSIÓN

Este estudio se llevó a cabo con la finalidad de investigar si existe asociación del polimorfismo rs741301 del gen ELMO1 con el desarrollo de la ERD, así como la descripción de las frecuencias alélicas y genotípicas en la población de estudio. Incluimos una población total de 398 pacientes con DM2 procedentes de 2 ciudades de Chihuahua (Chihuahua y Juárez), clasificados como controles (sin ERD) y casos (con ERD) en base en su TFGe.

Polimorfismo rs741301 y su asociación con ERD

El rs741301 ha sido asociado al desarrollo de ERD en diferentes poblaciones (40–42,45,70). Sin embargo, no encontramos estudios en población mexicana que hayan explorado previamente la susceptibilidad de este polimorfismo en la patogenia y desarrollo de la ERD.

En nuestro estudio, el genotipo AA (A alelo mayor) se asoció a 2.7 veces más riesgo de desarrollar ERD (modelo dominante) y el genotipo AA/GG (modelo sobredominante), a casi 3 veces más riesgo (OR 2.94), en los pacientes con DM2 de menos de 15 años de evolución, después de ajustar por las variables PAS, glucosa sérica y uso de biguanidas. Dicho riesgo pareció ser mayor al analizar por separado a la población de la Ciudad de Chihuahua, en donde el genotipo AA en el modelo dominante y los genotipos AA/GG en el modelo sobredominante, se asociaron a mayor riesgo de desarrollar ERD. Al analizar la población de Cd. Juárez no se encontró asociación con ERD en ninguno de los modelos de herencia estudiados. Es importante mencionar que se observó un mayor número de pacientes diabéticos con más de 15 años de evolución de DM2 en Cd. Juárez que en Cd. Chihuahua.

La población de Cd. Juárez al estar ubicada en la frontera norte de nuestro país es una de las ciudades con más afluencia y asentamiento de población de diferentes estados de la República, por lo que si era de esperar que el comportamiento de ambas poblaciones fuera diferente. El índice de movilidad de la población de Ciudad Juárez es mayor (5.4%)



en comparación con el de la población en la Ciudad de Chihuahua (3.8%), de acuerdo con datos del Censo de Población y Vivienda INEGI 2020 (71).

Nuestros resultados con relación a la asociación del rs741301 con la ERD, concuerdan con los hallazgos del estudio de Wu *et al.*, (2013) en población China, en donde en el modelo codominante, el genotipo AA se asoció a más de 3 veces el riesgo de desarrollar ERD (OR 3.27, $p=0.03$) (45). Otros estudios también han reportado asociación del rs741301 con la ERD, sin embargo, el alelo de riesgo más reportado ha sido el alelo G (alelo menor). Como el grupo de Bayoumy *et al.*, (2020) con población de Egipto, en donde en el alelo G incrementó el riesgo de ERD en casi el doble, aumentando el riesgo 3 veces en los individuos con genotipo GG en el modelo recesivo (40). En Irán Mehrabzadeh *et al.*, (2015) reportó que el genotipo GG (modelo codominante) se asoció a 2.5 veces más riesgo de ERD, y el alelo G a 1.6 veces mayor riesgo (42). En esta misma dirección Mohammed *et al.*, (2020) en Irak (70) y el grupo de Shimazaki *et al.*, (2005) en Japón, reportaron mayor riesgo del alelo G y el genotipo GG asociado al desarrollo de ERD (72).

Los hallazgos no son consistentes en todos los estudios, incluso en poblaciones del mismo país. Es crucial enfatizar que el alelo de riesgo relacionado con la ERD varía entre las diferentes poblaciones de estudio, e incluso las frecuencias de los alelos pueden invertirse, como lo demostró la investigación realizada por Hanson *et al.*, (2010), con otro polimorfismo del gen ELMO1, entre los indígenas americanos. En este estudio, el alelo A (alelo mayor) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar ERD (43). Por el contrario, en la comunidad afroamericana de los Estados Unidos, el alelo A estaba presente en un porcentaje menor y se comportó como factor protector con respecto a la ERD (44).

Esta inconsistencia en los diferentes hallazgos reportados depende de múltiples factores, tanto genéticos, variables biológicas, ambientales y el tamaño de muestra del estudio, como el de Kirtaniya *et al.*, (2020) en donde la población de estudio fue relativamente pequeña, de 80 pacientes en total, 40 casos y 40 controles (73).



En cuanto a los factores genéticos, se sabe que la ERD es una enfermedad poligénica, es decir, diferentes genes contribuyen al desarrollo de esta patología (38,74,75). El gen ELMO1 es un gen relacionado con la inflamación y el estrés oxidativo, se debe aún investigar su interacción con otros genes implicados en el desarrollo de la ERD, así como la interacción entre los diferentes polimorfismos de ELMO1 (38). Es posible que puedan ocurrir diferentes patrones de asociación debido al desequilibrio de ligamiento (DL), como el reportado por Wu *et al.*, (2013) en donde el rs741301 se encontró en fuerte desequilibrio de ligamiento con el rs11769038 (también del gen ELMO1) (45). El DL puede dar lugar a variaciones funcionales y también afectar la frecuencia y la distribución de los alelos en una población e influir en la variabilidad genética (43,49).

Entre las variables biológicas y ambientales se incluyen el consumo de tabaco, alcohol o agentes farmacológicos nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que no son considerados en todos los estudios y podrían ejercer un efecto sinérgico gen-ambiente aumentando el riesgo de desarrollar ERD (76–78). El grupo de Hou *et al.*, (2019) en China, reportaron que los portadores del alelo G (GG/AG) del rs741301 de ELMO1, comparados con los homocigotos AA con etilismo positivo, presentaban más riesgo de desarrollar ERD (41).

Es importante considerar el papel de los nuevos agentes farmacológicos nefroprotectores, los cuales han demostrado retardar el daño y la progresión de la ERD, como los IECA, ARA-II, iSGLT2 y los ar-GLP1 (20,22,23,79–82), cuyo papel no es considerado en la mayoría de los estudios. En nuestro estudio el análisis de regresión multivariada no mostro interacción dichos fármacos con el rs741301 y el desarrollo de la ERD.

Por otro lado, la complejidad del gen ELMO1 en el desarrollo de la ERD, su papel en la fisiopatogenia de la enfermedad no es del todo claro. El gen ELMO1 se ha asociado con la fibrosis renal y la glomeruloesclerosis diabética a través de una mayor expresión de genes profibróticos como el gen TGF- β 1, COLA1 (que codifica el gen colagena tipo 1) y la fibronectina. Por otro lado, también se ha asociado con la inhibición de la expresión



de genes antifibróticos como los de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (37,83). Otro vínculo entre ELMO1 y la patogénesis de la ERD es la generación de especies reactivas de oxígeno que aumentan el estrés oxidativo a nivel renal (39). A su vez también actúa como regulador de la actividad de la (COX-2), aumentando la actividad del promotor de la fibronectina, lo que resulta en la acumulación de fibronectina, exacerbando la lesión glomerular y desarrollando glomeruloesclerosis, con la consecuente presencia de proteinuria (37,38,73).

En un estudio *in vivo* Sharma *et al.*, (2016) describieron que la sobreexpresión de ELMO1 mostró reversibilidad de los cambios estructurales y funcionales inducidos por la hiperglucemia en las células renales del pez cebra, sugiriendo que ELMO1 protege los glomérulos de la apoptosis y el daño inducido por la hiperglucemia (83). Por lo tanto, aún es necesario dilucidar el papel de ELMO1 en la patogénesis de la ERD.

Es importante mencionar que el rs741301 se encuentra en una región intrónica del gen ELMO1 (intrón 18), por lo que no se traduce en una proteína (39,84). Actualmente se sabe que los intrones pueden tener diferentes funciones, como, regulación, aumento o disminución en la expresión de un gen a través de diferentes mecanismos, como los efectos generales en el corte y empalme (splicing), modificación de sitios de unión a proteínas y aumento en la acumulación del ARNm (33,34,85,86). Se desconoce exactamente la acción que el rs741301 ejerce sobre el gen ELMO1, sin embargo, se ha considerado que está asociado al desarrollo de la ERD a través de su efecto en la expresión del gen ELMO1, lo cual se fundamenta en los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) (72,74), y estudios de casos y controles que han reportado su asociación en algunas poblaciones (40–42,45,70,72).

Frecuencias alélicas, genotípicas y equilibrio de Hardy Weinberg.

La población total de estudio, así como los subgrupos, se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg. La frecuencia del alelo menor (alelo G) fue de 38%, ligeramente más baja a la reportada en población mundial (43%) y el continente americano (40%), y un poco mayor a la reportada en población de los Ángeles California con ancestría mexicana



(33%) de acuerdo con los datos publicados en la plataforma de *Ensemble* (ensemble.org) (84). Al separar la población total en las diferentes localidades, Chihuahua y Juárez, no encontramos diferencias significativas en la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas entre ambas poblaciones. Sin embargo, la frecuencia de casos (64 pacientes con ERD) y la cantidad de pacientes con más de 15 años de evolución de DM2 fue mayor en Cd. Juárez, de igual forma esta población presentó mayor descontrol glucémico y metabólico.

La frecuencia del alelo G reportada en otras poblaciones varía entre 20%-55%. La prevalencia más baja reportada es en el grupo de Hou *et al.*, (2019) en población China (41), y la más alta en E.U.A. de acuerdo con Hanson *et al.*, (2010) en una población de indígenas americanos (43).

La frecuencia genotípica de GG en otras poblaciones varía entre 5%-58%. La prevalencia más baja fue descrita en Japón por Shimazaki *et al.*, (2005) (72) y la más alta en Indonesia por Kirtaniya *et al.*, (2023) (73). La frecuencia de GG observada en nuestra población fue de 16%.

En la población mexicana, la composición genética es compleja y cambia de acuerdo con la región geográfica analizada. En general tenemos un 45% de ancestría nativo-americana, una proporción similar europea y un pequeño porcentaje de ancestría africana de entre 1-5% (48). En poblaciones como la nuestra aumenta el DL debido al mestizaje lo que influye en la frecuencia y distribución de los alelos y en la variabilidad genética (49). El mapeo de mezcla o admixture mapping permite identificar alelos comunes entre individuos y correlacionarlos con la ancestría (87,88). Esto último quedó fuera del alcance de nuestro estudio.

El estado de Chihuahua, de acuerdo con la investigación de Villalobos *et al.*, (2009), y el estudio de Moreno *et al.*, (2013), tiene un componente en 50.3% europeo, sin embargo, también hay asentamientos de diferentes grupos étnicos en el estado (89,90).

Variables demográficas, clínicas y bioquímicas.

Encontramos diferencias significativas de algunas variables de estudio entre controles y casos, las cuales no se asociaron en el análisis multivariado con el desarrollo de la ERD.



De acuerdo con la literatura revisada son explicadas por otras causas y resulta interesante su análisis.

Edad, tiempo de evolución de la DM2 y tiempo de evolución de la HAS. Al comparar estas variables entre controles y casos, la edad fue mayor en los casos, así como el tiempo de evolución de la DM2 e HAS, tanto de forma dependiente como independiente del genotipo. Esto no se atribuyó a una relación causal asociada al genotipo, sino a la evolución de la DM2. Estas características de la población son consistentes con los hallazgos de Wu *et al.*, (2013) (45), Hanson *et al.*, (2010) (43) y Mehrabzadeh *et al.*, (2015) (42). Habitualmente el desarrollo de la ERD se presenta después de 15-20 años de persistir el descontrol glucémico, por lo que se espera que la población enferma sea de mayor edad (91–93). La DM2 de inicio temprano (descrita como la que se presenta en menores de 40 años), se ha asociado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERD y ERT por tener un mayor tiempo de exposición a la DM2 (45,94,95).

Diferentes mecanismos relacionados tanto a la ERD como a la DM2 se asocian al desarrollo de HAS, por lo que la HAS es más prevalente en este grupo de pacientes respecto a la población general. Algunos de los mecanismos relacionados son la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la aterosclerosis, retención renal de sodio y agua, inflamación crónica, estrés oxidativo, la activación persistente del SRAA, y las concentraciones de Klot y vitamina D disminuidas (96,97). En el estudio de Hou *et al.*, (2019), los pacientes con DM2 tuvieron una prevalencia de HAS de 29%, la cual fue aún mayor en los pacientes con daño renal (ERD) 36% (41), en esta misma dirección la investigación de Wu *et al.*, (2013) reportaron HAS en 53% de los controles (DM2 sin ERD) y 69% de los casos (DM2 con ERD) (45), en el estudio de Kwiendacz *et al.*, (2020), la prevalencia de HAS en los controles (DM2 sin ERD) fue de 90% y en los casos (DM2 con ERD) 94% (46). Estos hallazgos son consistentes con la presencia de HAS en nuestra población de estudio, en donde la HAS fue más prevalente en los casos (96%) en comparación con los controles (71%). También observamos mayor prevalencia de HAS en la población de Cd. Juárez (61.92%), en comparación con la de Cd. Chihuahua (58.20%).



No obstante, la prevalencia de HAS que observamos en nuestro estudio es más alta que la reportada en México, de acuerdo con datos publicados por la Federación Mexicana de Diabetes (FMD) y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), quienes reportaron que la prevalencia de HAS en los pacientes con diabetes fue de 56.3% en 2022 (98).

En cuanto al IMC, en este estudio, los casos presentaron un IMC más bajo respecto a los controles, datos similares se observan en el estudio de Kwiendacz *et al.*, (2020), en donde los pacientes con ERD mostraron cifras menores de IMC en relación con los controles (46). Estos hallazgos contrastan con los observados en los estudios de Hou *et al.*, (2019) (41), Bayoumy *et al.*, (2020) (40) y Mehrabzadeh *et al.*, (2015) (42), en donde los pacientes con ERD presentaron un IMC mayor en comparación que los pacientes controles (DM2).

La alteración del peso más frecuente observada en nuestro estudio de acuerdo con la determinación del IMC fue la obesidad en los controles (58.48%) y el sobrepeso en los casos (45.37%). Hallazgos similares se observaron en los estudios de Bayoumy *et al.*, (2020) (40), Hou *et al.*, (2019) (41), Mehrabzadeh *et al.*, (2015) (42) y Kwiendacz *et al.*, (2020) (46), con una proporción similar de obesidad y sobrepeso en ambos grupos de estudio (controles y casos). La obesidad es una comorbilidad frecuente en los pacientes con DM2, y es por sí misma un factor de riesgo independiente para resistencia a la insulina y desarrollo de DM2 (99,100). No encontramos diferencias en la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre la población de Cd. Chihuahua y Cd. Juárez.

La población de Cd. Juárez presentó mayor descontrol de la diabetes evaluado por cifras de glucosa y HbA1c. Al analizar a la población total, las cifras de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada fueron significativamente más altas en los controles al comparar con los casos. Un hallazgo similar se observó en el estudio de Wu *et al.*, (2013), en donde los controles presentaron mayor descontrol glicémico en relación con los casos (DM2 con ERD) (45). Dichos hallazgos contrastan con la mayoría de los estudios revisados, en donde los controles presentaron un mejor control glicémico, como los



estudios de Bayoumy *et al.*, (2020) (40), Hou *et al.*, (2019) (41), Mehrabzadeh *et al.*, (2015) (42) y Kwiendacz *et al.*, (2020) (46).

Sin embargo, el mayor control de la glucosa en los pacientes con ERD parece ser un fenómeno de causalidad inversa, es decir que las cifras elevadas de glucosa no tienen un efecto protector en la ERD, más bien el mejor control de la glucosa es un efecto de la ERD.

Diferentes factores relacionados con la fisiopatología de la ERD podrían estar involucrados en el control glucémico que se observó en los pacientes con daño renal. Por un lado, la insulina tanto endógena como exógena tienen depuración renal, por tanto, al estar disminuida la TFG_e en el paciente enfermo, esto se asocia a mayor control de la glucosa sérica, aunado a la degradación disminuida de insulina en los tejidos periféricos (101). Por otro lado, en un paciente sano el riñón se encarga hasta de 50% de la gluconeogénesis en los periodos de ayuno, lo que no sucede cuando existe daño renal, y contribuye a un mayor control de la glucosa (102). Finalmente es posible que el efecto aditivo de otros antidiabéticos utilizados en los pacientes con ERD también contribuyan al control más estricto de la glucosa (103).

Se ha descrito que los pacientes con ERC tienen mayor incidencia de hipoglucemia y el riesgo es aún mayor en los pacientes con ERD, incrementando la mortalidad en este grupo de pacientes (104,105). El control estricto de la glucosa en estos pacientes se asocia a mayor riesgo de hipoglucemia, de ahí que la meta de HbA_{1c} debe ser individualizada tomando en cuenta diferentes factores como: edad avanzada, grado de función renal, complicaciones micro y macrovasculares, comorbilidades y edad del paciente (15,18,106–108).

Urea, creatinina, ácido úrico, TFG_e. Estas variables fueron significativamente más altas en los controles en relación con los casos, este hallazgo era esperado pues la urea, creatinina y el ácido úrico tienen depuración renal y son marcadores bioquímicos de daño renal. Por tanto, al estar reducida la TFG_e en los casos, se elevan los niveles de estos solutos (8,109–111).



Hemoglobina sérica. Los niveles de hemoglobina sérica también fueron significativamente más elevados en los controles. Este hallazgo es normal por la fisiopatogenia de la ERD-ERC, en la que hay múltiples factores implicados, el principal es la reducción en la síntesis de eritropoyetina debido a la fibrosis renal. Algunos otros factores relacionados son las deficiencias nutricionales (deficiencia de hierro, vitamina 12 y ácido fólico), la inflamación crónica, en parte por el ambiente urémico, reducción de la vida media eritrocitaria y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con daño renal (112–114). Esta variable no fue evaluada en los diferentes estudios revisados para el desarrollo de los antecedentes de esta investigación.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones en nuestro estudio fue que, en las unidades de salud pública involucradas, no se realiza de manera rutinaria la determinación del cociente albumina/creatinina en orina (UACR), por lo que no contamos con los datos de esta variable, que es uno de los criterios diagnósticos de la ERD, sin embargo, al contar con el valor de la creatinina sérica, nos permitió realizar el cálculo de la TFG_e. De acuerdo con las guías ADA y KDIGO el diagnóstico de ERD se establece en base a la reducción de la TFG_e y/o la albuminuria (15,18). Reconocemos que es posible que haya pacientes con fenotipo albuminúrico que no pudimos detectar ya que carecíamos de este estudio, sin embargo, la mayoría de los pacientes presentaban al menos un examen general de orina (EGO) con el que pudimos descartar la presencia de proteinuria.

Otra limitante está relacionada directamente con la fisiopatología de la ERD, ya que, al ser una enfermedad poligénica y multifactorial, resulta complejo estudiar todas las posibles variables relacionadas con el desarrollo de la enfermedad (ambientales, étnicas, confusoras, genéticas y epigenéticas)

Debido a los recursos financieros y de infraestructura con los que se cuenta en el laboratorio de biología molecular, realizamos la genotipificación de cada SNP de forma individual. Tecnologías más recientes permiten genotipificar SNPs a gran escala, lo que



permitiría un análisis más extenso, como evaluar diferentes haplotipos, sus interacciones y el desequilibrio de ligamiento.

Originalmente se planeó la genotipificación de 2 SNPs del gen ELMO1, sin embargo, solo fue posible realizar la de uno de ellos debido a situaciones técnicas y administrativas durante el desarrollo del proyecto.

A pesar de que este es el primer estudio en población mexicana en donde se ha explorado la asociación del gen ELMO1 con el desarrollo de ERD del que tenemos conocimiento, los datos no son generalizables al resto de la población del país, pues las características de ancestría y étnicas varían en nuestra población, por lo que se requieren más estudios en nuestro País.

En México no contamos con datos epidemiológicos precisos respecto a la prevalencia de la ERD. El INSP reportó que en 2020 había 6.2 millones de pacientes con DM2 y ERD en diferentes estadios de la enfermedad. Nosotros encontramos una prevalencia de ERD en la población total de estudio de 27.13%, en la Cd. Chihuahua 21% y en Cd. Juárez de 32%. Sin embargo, desconocemos si la prevalencia de la ERD que observamos refleja la prevalencia real en nuestro país.

Perspectivas

Sería interesante poder analizar otros polimorfismos de ELMO1, así como investigar posibles interacciones entre ellos relacionados con ERD y/o con otros SNPs relacionados con el desarrollo de la ERD, así como el análisis de haplotipos y el cálculo del desequilibrio de ligamiento.

La identificación de las variantes de susceptibilidad o protección contra la ERD permitirá ampliar el conocimiento relacionado con la fisiopatogenia de la misma. El conocimiento de dichas variantes podría contribuir al desarrollo de modelos predictivos que pueden acercarnos a la medicina personalizada.



11. CONCLUSIONES

- + La población total y los diferentes subgrupos de estudio: casos, controles, Cd. Chihuahua y Cd. Juárez se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.
- + En la población total el genotipo AA se asoció a mayor riesgo del desarrollo de ERD en el modelo dominante y el AA/GG en el sobredominante, en los pacientes con DM2 de menos de 15 años de evolución y después de ajustar por las variables de PAS, glucosa sérica y uso de biguanidas.
- + La frecuencia del alelo menor (Alelo G) fue de 38% en la población total, y resultados similares entre controles y casos. En la Cd. Chihuahua observamos una frecuencia de 41% y 35% en Cd. Juárez.
- + La frecuencia de casos (ERD) y pacientes con DM2 mayor de 15 años de evolución fue más prevalente en Cd. Juárez, sin diferencia en las frecuencias genotípicas al comparar con la Cd. Chihuahua.
- + La prevalencia de ERD en la población total fue de 27.13%, mientras que en la Cd Chihuahua 21% y en Cd. Juárez 32%.
- + La prevalencia de HAS en la población total (pacientes con DM2) fue de 60%, en Cd. Chihuahua 58.20% y en Cd. Juárez 61.92%. Hubo un mayor porcentaje de pacientes con descontrol tensional en la Cd. Chihuahua (53%), en comparación con Cd. Juárez (42.26%).
- + La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue similar entre la Cd. De Chihuahua (34% y 54.20%) y Cd. Juárez (35% y 51.77%).
- + El porcentaje de pacientes con DM2 descontrolada, evaluado por las cifras de HbA1c fue mayor en Cd. Juárez (71.9%) en comparación con la Cd. Chihuahua (53%).



12. REFERENCIAS

1. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease—should we biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jul 23;36(8):1384–6.
2. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian XJ, Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Mol Metab*. 2019 Dec;30:250–63.
3. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):884–95.
4. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Bellini MI, editor. *BioMed Res Int*. 2021 Jul 8;2021:1–17.
5. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Apr;22(S1):3–15.
6. Uribe - Dr. Juan Manuel Lira Romero.pdf [Internet]. [cited 2024 Jun 26]. Available from: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/335GER.pdf>
7. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2032–45.
8. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function.” *J Nephrol*. 2020;33(1):9–35.
9. Chen J, Liu Q, He J, Li Y. Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 24];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.958790>
10. Balcangiu Stroescu AE, Tanasescu MD, Diaconescu A, Raducu L, Balan DG, Mihai A, et al. Diabetic Nephropathy: a Concise Assessment of the Causes, Risk Factors and Implications in Diabetic Patients. *Rev Chim*. 2018 Dec 15;69(11):3118–21.
11. Lim CTS, Nordin NZ, Fadhline NZ, Anim MS, Kalaiselvam T, Haikal WZ, et al. Rapid decline of renal function in patients with type 2 diabetes with heavy proteinuria: a report of three cases. *BMC Nephrol*. 2019 Jan 16;20(1):22.



12. Natesan V, Kim SJ. Diabetic Nephropathy – a Review of Risk Factors, Progression, Mechanism, and Dietary Management. *Biomol Ther.* 2021 Jul 1;29(4):365–72.
13. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes.* 1983 Jun 1;32(Supplement_2):64–78.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
15. Boer IH de, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct 1;98(4):S1–115.
16. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Ortiz A, Navarro-González JF, Martínez-Castelao A, Górriz JL, et al. Guía ERBP sobre la diabetes en la enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos? *Nefrol Madr.* 2017 Dec;37(6):567–71.
17. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;391(2):109-121.
18. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2015 Dec 16;39(Supplement_1):S4–5.
19. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850–86.
20. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, Vallon V, Laverman GD, Bjornstad P, et al. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int.* 2020 Sep;98(3):579–89.
21. Fernández-Santos CM, Cabello MIE. Guía Práctica de uso de los iSGLT2 en diabetes mellitus tipo 2. España: Familia Comunicación S.L; 2020:1-20.
22. Mima A. A Narrative Review of Diabetic Kidney Disease: Previous and Current Evidence-Based Therapeutic Approaches. *Adv Ther.* 2022 Aug 1;39(8):3488–500.
23. Tuttle KR, Rayner B, Lakshmanan MC, Kwan AYM, König M, Shurzinske L, et al. Clinical Outcomes by Albuminuria Status with Dulaglutide versus Insulin Glargine in



Participants with Diabetes and CKD: AWARD-7 Exploratory Analysis. *Kidney360*. 2021 Feb 25;2(2):254–62.

24. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jul 1;7(7):515–27.

25. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *J Clin Med*. 2020 Apr;9(4):947-67.

26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 2;383(23):2219–29.

27. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2018 Dec 7;42(Supplement_1):S124–38.

28. Presión Arterial en ERC – KDIGO [Internet]. [cited 2022 Sep 27]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/>

29. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Feb 1;49(2):S12–154.

30. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X, Han Y, Zhu X, et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis*. 2018;4(4):226–37.

31. Rizvi S. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2014;5(6):809-16.

32. Shaily SS, Ahsan T, Fatema K, Sajib AA. Common genetic variants and pathways in diabetes and associated complications and vulnerability of populations with different ethnic origins. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):1-14.

33. Caratachea MAC. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2007;20(3):213-221.

34. Ramírez-Bello J, Vargas-Alarcón G, Tovilla-Zárate C. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rsNP) y de los SNP-ARN estructurales (srNP) en enfermedades complejas. *Gac Médica México*. :9.



35. Topete-Gonzalez LR, Ramirez-Garcia SA, Charles-Nino C, Villa-Ruano N, Mosso-Gonzalez N, Davalos-Rodriguez NO. Polimorfismo g.37190613 G>A del gen ELMO1 en población mexicana, marcador potencial para la patología clínico-quirúrgica. *Cir Cir*. 2014;82(4):402-411.
36. Ramirez-Garcia SA, Charles-Niño C, Mazariegos-Rubí M, Topete-González R, Flores-Alvarado LJ, Santiago JL. Asociación del gen ELMO1 (snp rs1345365) con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en población mestiza Mexicana. *Investig Clínica*. 2015;56:341-355.
37. Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, Ikeda M, Watada H, Hirose T, et al. ELMO1 increases expression of extracellular matrix proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney Int*. 2006 Nov 2;70(10):1769–76.
38. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X, Han Y, Zhu X, et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis*. 2018;4(4):226–37.
39. Patel VB, Preedy VR, editors. *Biomarkers in Diabetes* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 26]. (Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-08014-2>
40. Bayoumy NMK, El-Shabrawi MM, Leheta OF, Abo El-Ela AEM, Omar HH. Association of ELMO1 gene polymorphism and diabetic nephropathy among Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Jul [cited 2022 Sep 14];36(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3299>
41. Hou Y, Gao Y, Zhang Y, Lin ST, Yu Y, Yang L. Interaction between ELMO1 gene polymorphisms and environment factors on susceptibility to diabetic nephropathy in Chinese Han population. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Dec;11(1):97-104.
42. Mehrabzadeh M, Pasalar P, Karimi M, Abdollahi M, Daneshpour M, Asadolahpour E, et al. Association between ELMO1 gene polymorphisms and diabetic nephropathy in an Iranian population. *J Diabetes Metab Disord*. 2015 Dec;15(1):43-50.
43. Hanson RL, Millis MP, Young NJ, Kobes S, Nelson RG, Knowler WC, et al. ELMO1 variants and susceptibility to diabetic nephropathy in American Indians. *Mol Genet Metab*. 2010 Dec;101(4):383–90.



44. Leak TS, Perlegas PS, Smith SG, Keene KL, Hicks PJ, Langefeld CD, et al. Variants in intron 13 of the ELMO1 gene are associated with diabetic nephropathy in African Americans. *Ann Hum Genet.* 2009 Mar;73(2):152–9.
45. H.Y. Wu, Y. Wang, M. Chen, X. Zhang, D. Wang, Y. Pan, et al. Association of ELMO1 gene polymorphisms with diabetic nephropathy in Chinese population. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Jun 21];36(5). Available from: <https://doi.org/10.3275/8525>
46. Kwiendacz H, Nabrdalik K, Adamczyk P, Moczulski D, Moczulska H, Trautsolt W, et al. Association of single nucleotide polymorphism (rs741301) of the ELMO1 gene with diabetic kidney disease in Polish patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Endokrynol Pol.* 2020 Feb 24;71(1):66–72.
47. Provenzano M, Maritati F, Abenavoli C, Bini C, Corradetti V, La Manna G, et al. Precision Nephrology in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5719.
48. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY, Quinto-Cortés CD, Barberena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature.* 2023 Oct;622(7984):775–83.
49. Guardado-Estrada M. Diversidad genética en la población mexicana: Utilización de marcadores de ADN. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008; 71 (3): 162-174.
50. Contreras Figueroa MA, Mendoza Lujambio I, Alvarado Gutiérrez T, Pérez Hernández MF, Estrada Ramírez EY, Jiménez Guzmán D, et al. Asociación del polimorfismo rs5186 del gen AGTR1 con disminución de la TFGe en pacientes con diabetes tipo 2 de la Ciudad de México. *Nefrología* [Internet]. [cited 2023 Apr 19]; Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-asociacion-del-polimorfismo-rs5186-del-articulo-resumen-S0211699522001199>
51. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021 Nov;78(5):736–49.
52. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=22190&filter=ths_termall&q=HbA1c
53. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010#gsc.tab=0



54. Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012: Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Rev. Mex. Cardiol [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2024 Jul 28]; 23(3): 91-124.
55. Carvajal Carvajal C. Los triglicéridos y la aterogénesis. Med Leg Costa Rica. 2017 Dec;34(2):82–9.
56. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clínica E Investig En Arterioscler. 2021 May 1;33:3–9.
57. Cordero A, Sirera D, Bertomeu-Martínez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. Rev Esp Cardiol. 2012 Jun 1;12:12–8.
58. Parra-Ortega I. La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados. Rev Mex Patol Clin Med Lab 2007; 54 (3):112-115.
59. Valero R, García Soriano A. Normas, consejos y clasificaciones sobre hipertensión arterial. Enferm Glob. 2009 Feb;(15):1-14.
60. <https://www.cun.es> [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Edad. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>
61. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [cited 2024 Jul 4]. medicamento | Diccionario de la lengua española. Available from: <https://dle.rae.es/medicamento>
62. OHCHR [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. OHCHR | Universal Declaration of Human Rights - English. Available from: <https://www.ohchr.org/en/human-rights/universal-declaration/translations/english>
63. El Código de Nuremberg [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: http://www.facmed.unam.mx/_gaceta/gaceta/nov2597/codigo.html
64. helsinki.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf
65. 10._INTL_Informe_Belmont.pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf



66. Justia [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 4]. Ley General de Salud. Available from: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>
67. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
68. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol*. 2020 Mar 1;27:22–5.
69. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L. Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:10C-24C
70. Mohammed H, Al-Saegh R, Al-Saadi N. Role of engulfment and cell motility 1 gene polymorphism in type 2 diabetic nephropathy and its association with renal biomarkers: case–control study. *J Egypt Soc Nephrol Transplant*. 2020;20(2):98-102.
71. INEGI, Panorama sociodemográfico de Chihuahua 2020. Censo de Población y Vivienda. https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825197810.pdf
72. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005 Apr;54(4):1171–8.
73. Kirtaniya AAIK, Lestarini A, Permatananda PANK, Aryastuti AASA. Association of ELMO1 Genetic Polymorphism (rs741301) with the Progression of Diabetic Kidney Disease in Balinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mol Cell Biomed Sci*. 2023 Mar 28;7(1):47-51.
74. Tziastoudi M, Stefanidis I, Zintzaras E. The genetic map of diabetic nephropathy: evidence from a systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Clin Kidney J*. 2020 Oct 1;13(5):768–81.
75. Mooyaart AL. Genetic associations in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Apr;18(2):197–200.



76. Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions With Kidney Disease Among Active Young and Middle-aged Adults. *JAMA Netw Open*. 2019 Feb 15;2(2):e187896.
77. Jaimes EA, Zhou MS, Siddiqui M, Rezonzew G, Tian R, Seshan SV, et al. Nicotine, smoking, podocytes, and diabetic nephropathy. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2021 Mar;320(3):F442–53.
78. Gündoğdu Y, Anaforoğlu İ. Effects of Smoking on Diabetic Nephropathy. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022 Feb 23;3:826383.
79. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870–8.
80. Natale P, Tunncliffe DJ, Toyama T, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, et al. Sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT2) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 May 21;5(5):CD015588.
81. Natale P, Palmer SC, Tunncliffe DJ, Toyama T, Strippoli GF. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 29;2023(8):CD015906.
82. Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression—real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 11;15(8):1593–600.
83. Sharma KR, Heckler K, Stoll SJ, Hillebrands JL, Kynast K, Herpel E, et al. ELMO1 protects renal structure and ultrafiltration in kidney development and under diabetic conditions. *Sci Rep*. 2016 Nov 16;6(1):1-14.
84. rs741301 (SNP) - Explorar esta variante - Homo_sapiens - Navegador de genomas de Ensembl 112 [Internet]. [cited 2024 Jul 4]. Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=7:36877890-36878890;v=rs741301;vdb=variation;vf=480708210
85. Kumari A, Sedehizadeh S, Brook JD, Kozlowski P, Wojciechowska M. Differential fates of introns in gene expression due to global alternative splicing. *Hum Genet*. 2022 Jan 1;141(1):31–47.



86. Rose AB. Introns as Gene Regulators: A Brick on the Accelerator. *Front Genet* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2024 Apr 9];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2018.00672/full>
87. Mani A. Local Ancestry Association, Admixture Mapping, and Ongoing Challenges. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Apr;10(2):e001747.
88. Shriner D. Overview of Admixture Mapping. *Curr Protoc Hum Genet* Editor Board Jonathan Haines AI. 2013 Jan;CHAPTER:Unit1.23.
89. Guadalajara U de. La historia genética de un país [Internet]. *Gaceta UDG*. 2009 [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.gaceta.udg.mx/la-historia-genetica-de-un-pais/>
90. Moreno A, Sandoval K. Diversidad genómica en México: Pasado indígena y mestizaje. *Cuicuilco*. 2013 Dec;20(58):249–75.
91. Acosta JH. Hipertensión arterial y nefropatía diabética. La terapéutica basada en evidencia. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73(Suppl: 1):66-69.
92. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacology*. 2015 Oct 9;5(1):49–56.
93. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis*. 2020 Mar 31;6(4):215–25.
94. Zheng L. Early-Onset Type 2 Diabetes as a Risk Factor for End-Stage Renal Disease in Patients With Diabetic Kidney Disease. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 25];17. Available from: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0076.htm
95. Morton JI, Liew D, McDonald SP, Shaw JE, Magliano DJ. The Association Between Age of Onset of Type 2 Diabetes and the Long-term Risk of End-Stage Kidney Disease: A National Registry Study. *Diabetes Care*. 2020 Jun 15;43(8):1788–95.
96. Wang X, Shapiro JI. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Mar;15(3):159–75.
97. Bravo JJM. Características fisiopatológicas de la hipertensión arterial en los pacientes con diabetes. *Diabetes Práctica* 2016;07(Supl Extr 2):1-28.



98. Hipertensión arterial Ensanut 2022 - Federación Mexicana de Diabetes, A.C. [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://fmdiabetes.org/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2020-sobre-covid-19-2/>
99. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022 Jan 4;34(1):11–20.
100. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2022 Dec 12;46(Supplement_1):S128–39.
101. Medek G. Hipoglucemias en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Soc Argent Diabetes.* 2017;51(3):100–2.
102. Ahmad I, Zelnick LR, Batacchi Z, Robinson N, Dighe A, Manski-Nankervis JAE, et al. Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2019 Jun 7;14(6):844–53.
103. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020 Oct 1;41(5):756–74.
104. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2009 Jun;4(6):1121–7.
105. Ushiogi Y, Kanehara H, Kato T. Frequency of Hypoglycemia Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2023 Apr 1;18(4):475–84.
106. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5):S1–127.
107. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriátría Gerontol.* 2018 Mar;53(2):89–99.
108. Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022 May 1;79(5):728–36.



109. Koppe L, Fouque D, Soulage CO. Metabolic Abnormalities in Diabetes and Kidney Disease: Role of Uremic Toxins. *Curr Diab Rep*. 2018 Sep 8;18(10):97-106.
110. Sapa H, Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, Ix JH, Sarnak MJ, et al. Association of Uremic Solutes With Cardiovascular Death in Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2022 Oct 1;80(4):502-512.e1.
111. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins*. 2021 Feb;13(2):142-168.
112. Vultaggio P, Loria F, Fakhouri F, Leuenberger N, Pruijm M. [New insights in the pathophysiology and treatment of renal anemia]. *Rev Med Suisse*. 2022 Mar 2;18(771):358–63.
113. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Jul;11(7):394–410.
114. Mehdi U, Toto RD. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1320–6.



13. ANEXOS

ANEXO 1 Tablas Suplementarias.

Tabla S1. Distribución de genotipos por modelos de herencia: Población Chihuahua

SNP	Sin ERD TFGe	Con ERD TFGe	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
rs741301	(≥60mL/min/1.73m²) n=157 (%)	(<60mL /min/1.73m²) n= 44 (%)			
Codominante					
GG	24 (15.29)	11 (25.00)	0.208	1	
AG	77 (49.04)	16 (36.36)		0.45 (0.18-1.10)	0.083
AA	56 (35.67)	17 (38.64)		0.66 (0.27-1.62)	0.368
Dominante					
AG/GG	101 (64.33)	27 (61.36)	0.718	1	
AA	56 (35.67)	17 (38.64)		1.13 (0.57-2.26)	0.718
Recesivo					
GG	24 (15.29)	11 (25.00)	0.133	1	
AA/AG	133 (84.71)	33 (75.00)		0.54 (0.24-1.21)	0.137
Sobredominante					
AG	77 (49.04)	16 (36.36)	0.136	1	
AA/GG	80 (50.96)	28 (63.64)		1.68 (0.84-3.35)	0.138

Abreviaturas: SNP Polimorfismo de un solo nucleótido, ERD Enfermedad Renal Diabética, TFGGe Tasa de Filtrado Glomerular estimada, OR Razón de momios, IC Intervalo de confianza, Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Regresión logística simple.

Tabla S2. Distribución de genotipos por modelos de herencia: Población Cd. Juárez

SNP	Sin ERD TFGe	Con ERD TFGe	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
rs741301	(≥60mL/min/1.73m²) n=133 (%)	(<60mL /min/1.73m²) n= 64 (%)			
Codominante					
GG	18 (13.53)	5 (7.81)	0.485	1	0.301
AG	61 (45.86)	30 (46.88)		1.77 (0.60-5.23)	
AA	54 (40.60)	29 (45.31)		1.93 (0.65-5.74)	
Dominante					
AG/GG	79 (59.40)	35 (54.68)	0.531	1	0.531
AA	54 (40.60)	29 (45.31)		1.21 (0.66-2.21)	
Recesivo					
GG	18 (13.53)	5 (7.81)	0.271	1	0.276
AA/AG	115 (86.47)	59 (92.19)		1.71 (0.65-4.49)	
Sobredominante					
AG	61 (45.86)	30 (46.88)	0.894	1	0.894
AA/GG	72 (54.13)	34 (53.12)		0.96 (0.53-1.74)	

Abreviaturas: SNP Polimorfismo de un solo nucleótido, ERD Enfermedad Renal Diabética, TFG_e Tasa de Filtrado Glomerular estimada, OR Razón de momios, IC Intervalo de confianza, Valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Regresión logística simple.



ANEXO 2. FORMATO DE RECOLECCIÓN INFORMACIÓN
ASOCIACION DE LOS POLIMORFISMOS RS1345365 Y RS741301 DEL GEN ELMO1
CON ENFERMEDAD RENAL DIABETICA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 DE CHIHUAHUA, MEXICO.

HISTORIA CLÍNICA

Fecha _____

Folio _____

1.DATOS GENERALES

Nombre del participante _____

Fecha nacimiento _____ Edad _____

Lugar de nacimiento _____ Estado civil _____ Sexo _____

1. ¿En año le dijo el médico que tenía diabetes? _____

(Trate de averiguar la década de edad en que ocurrió para estimar el año)

2. ¿Está actualmente tomando algún medicamento para la diabetes? _____

3. ¿Actualmente está tomando pastillas para la diabetes o aplicándose insulina? _____

4. ¿Alguna vez le ha dicho el médico que usted tiene otra(s) enfermedad(es)? _____

a) Hipertensión b) Depresión c) Hipertiroidismo d) Hipotiroidismo e) Gota

f) Ansiedad g) Obesidad h) Insomnio i) Hipercolesterolemia j) Ulceras

k) Hipertrigliceridemia l) Insuficiencia venosa m) Problemas oculares n) Cáncer

5. ¿En qué año le dijo por primera vez el médico que usted tenía tales enfermedades?

_____ (Trate de averiguar la década de edad en que ocurrió para estimar el año)

6. ¿Actualmente está tomando pastillas para tratar tales enfermedades? _____

2. MEDICAMENTOS

7. ¿Está tomando algún medicamento además de los que me menciono con o sin prescripción médica? _____

Le gustaría hacer una lista de todos los medicamentos que usted está tomando actualmente.



3. SUPLEMENTOS Y/O REMEDIOS NATURISTAS

8. ¿Está tomando suplementos vitamínicos? _____

9. ¿Qué marca específica de suplemento vitamínico suele usar? _____

10. ¿Está lo mando algún te u otro remedio para la diabetes? _____

Mencione los nombres:

11. ¿Cuántos cigarros fuma al día? _____

PARÁMETROS BIOFÍSICOS

Parámetro/Fecha						
Peso (Kg)						
Talla (m)						
IMC (Kg/m ²)						
Presión arterial						

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Parámetro /Fecha						
Glucosa en ayunas (mg/dL)						
Hemoglobina HbA1c %						
Urea (mg/dL)						
Creatinina (mg/dL)						
Ácido úrico (mg/dL)						
Colesterol total (mg/dL)						
HDL (mg/dL)						
LDL (mg/dL)						
VLDL (mg/dL)						
Triglicéridos (mg/dL)						
Índice aterogénico						



ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO UACH



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)



Nombre del estudio:	Asociación de los polimorfismos rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chihuahua, México.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Chihuahua; 26 octubre de 2022 al 31 de octubre de 2023.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la asociación de los polimorfismos rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chihuahua, México.
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico, recabar muestras hemáticas, genotipificación de polimorfismos.
Posibles riesgos y molestias:	Riesgo mínimo según el artículo 17 de la Ley General en Materia de Salud.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Este estudio no genera un beneficio a corto plazo para el paciente, sin embargo, permitirá generar conocimiento de los factores de riesgo genéticos involucrados en la enfermedad renal diabética. Esta información puede ser de utilidad para la toma de futuras decisiones a nivel del sistema de salud.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio no cambiarán el tratamiento de los pacientes que participan en el estudio, por lo que no se entregan de manera individual, se estudian en conjunto para generar conocimiento. Sin embargo, los resultados se presentarán en las sesiones del departamento de Medicina Interna y Congresos. Los resultados finales serán publicados en alguna revista indexada.
<u>Participación</u> o retiro:	La participación en el protocolo es voluntaria y el paciente puede retirarse del estudio cuando lo desee y lo exprese a los investigadores responsables, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza que la información solo será utilizada para los fines del presente estudio, salvaguardando la confidencialidad y privacidad de la misma. La información obtenida será utilizada con científicos, docentes y estadísticos dentro del marco de la ética profesional.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

No acepto participar en el estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

☐

Si acepto participar, que se tome la muestra para este estudio y otorgo mi consentimiento libre para que las muestras de sangre puedan almacenarse, de acuerdo a la **gobernanza** indicada en la **Pauta #12 de CIOMS** (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), para estudios futuros, con la única finalidad de generar conocimiento para enfermedades metabólicas, crónico degenerativas y/o farmacogenómicas a nivel de material heredable.

Los datos que se obtengan de estas investigaciones pueden ser publicados en medios de divulgación científica, con completa confidencialidad acerca de su identidad.

Firma

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Irene Leal Solis (Leal-Berumen), Ph.D. Cel 614 1424790, E mail: ileal@uach.mx
Yuliana Martínez Nava Cel 656 7995122 Mat 98158264, E mail: p372205@uach.mx

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas. Circuito Universitario, Campus II Chihuahua, Chihuahua. Teléfono 439 1500 ext. 3571/5128 o 614 1424790 (Dra Leal).

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, relación y firma

Nombre, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.



ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	Asociación de los polimorfismos rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chihuahua, México.
Patrocinador externo (si aplica):	FMyCB
Lugar y fecha:	HGZ 6, Ciudad Juárez, Chihuahua; 26 octubre de 2022 al 31 de julio de 2023.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la asociación de los polimorfismos rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chihuahua, México.
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico, recabar muestras hemáticas, genotipificación de polimorfismos.
Posibles riesgos y molestias:	Riesgo mínimo según el artículo 17 de la Ley General en Materia de Salud.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Este estudio no genera un beneficio a corto plazo para el paciente, sin embargo, permitirá generar conocimiento de los factores de riesgo genéticos involucrados en la enfermedad renal diabética. Esta información puede ser de utilidad para la toma de futuras decisiones a nivel del sistema de salud.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio no cambiarán el tratamiento de los pacientes que participan en el estudio, por lo que no se entregan de manera individual, se estudian en conjunto para generar conocimiento. Sin embargo, los resultados se presentarán en las sesiones del departamento de Medicina Interna y Congresos. Los resultados finales serán publicados en alguna revista indexada.
<u>Participación</u> o retiro:	La participación en el protocolo es voluntaria y el paciente puede retirarse del estudio cuando lo desee y lo exprese a los investigadores responsables, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Se garantiza que la información solo será utilizada para los fines del presente estudio, salvaguardando la confidencialidad y privacidad de la misma. La información obtenida será utilizada con científicos, docentes y estadísticos dentro del marco de la ética profesional.
Declaración de consentimiento:	



Después de haber leído y habiéndoselo explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

No acepto participar en el estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

☐

Si acepto participar, que se tome la muestra para este estudio y otorgo mi consentimiento libre para que las muestras de sangre puedan almacenarse, de acuerdo a la **gobernanza** indicada en la **Pauta #12 de CIOMS** (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), para estudios futuros, con la única finalidad de generar conocimiento para enfermedades metabólicas, crónico degenerativas y/o farmacogenómicas a nivel de material heredable.

Los datos que se obtengan de estas investigaciones pueden ser publicados en medios de divulgación científica, con completa confidencialidad acerca de su identidad.

Firma

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Irene Leal Solis (Leal-Berumen), Ph.D. Cel 614 1424790, E mail: ileal@uach.mx
Yuliana Martínez Nava Cel 656 7995122 Mat 98158264 E mail: p372205@uach.mx

Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, relación y firma

Nombre, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013



ANEXO 6. DICTAMEN DE APROBACIÓN UACH FMyCB



Chihuahua, Chih., 20 de abril de 2023
Asunto: Dictamen de protocolo

DRA. IRENE LEAL SOLIS
RESPONSABLE
PRESENTE.-

Por este medio notificamos a usted que, el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, revisó el protocolo titulado **"ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs1345365 Y rs741301 DEL GEN ELMO1 CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE CHIHUAHUA, MÉXICO"**, con número de registro CI-047-22 y se dictaminó como **APROBADO**.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

ATENTAMENTE
"MENTI DA LUCEM, MANIBUS ARTEM"


DR. JAIR CARRAZCO PALAFOX
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN FMyCB



FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
Circuito Universitario, Campus II, C.P. 31125,
Tel. 52(614) 238.6030
Chihuahua, Chih., México



ANEXO 6. DICTAMEN DE APROBACIÓN IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 805.
U MED FAMILIAR NUM 33

Registro COFEPRIS 17 CI 08 019 026
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 08 CEI 003 2018072

FECHA Jueves, 09 de febrero de 2023

Dra. YULIANA MARTINEZ NAVA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación de los polimorfismos rs1345365 y rs741301 del gen ELMO1 con enfermedad renal diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chihuahua, México.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-805-003

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la re aprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jorge Alberto Granados Chávez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 805