

Journal Pre-proof

ENFERMEDAD RENAL DIABETICA Y POLIMORFISMOS DE LOS GENES ELMO1 Y AGTR1: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Yuliana Martínez-Nava María Camila Ogaz-Escarpita Sandra Alicia Reza-López Irene Leal-Berumen



PII: S0211-6995(24)00095-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2024.10.001>

Reference: NEFRO 1292

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 3 April 2024

Accepted Date: 9 October 2024

Please cite this article as: Martínez-Nava Y, Ogaz-Escarpita MC, Reza-López SA, Leal-Berumen I, ENFERMEDAD RENAL DIABETICA Y POLIMORFISMOS DE LOS GENES ELMO1 Y AGTR1: REVISIÓN SISTEMÁTICA (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.10.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. a nombre de Sociedad Española de Nefrología.

ENFERMEDAD RENAL DIABETICA Y POLIMORFISMOS DE LOS GENES ELMO1 Y

AGTR1: REVISIÓN SISTEMÁTICA

DIABETIC KIDNEY DISEASE AND POLYMORPHISMS OF THE ELMO1 AND AGTR1

GENES: SYSTEMATIC REVIEW

Yuliana Martínez-Nava a,c, María Camila Ogaz-Escarpitaa, Sandra Alicia Reza-López b e

Irene Leal-Berumen a.

a Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Circuito Universitario 31109, Campus UACH II, 31125,

Chihuahua, Chihuahua, México.

b Laboratorio de Embriología, Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Circuito Universitario 31109, Campus UACH II, 31125,

Chihuahua, Chihuahua, México.

c Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona no. 6, Benito Juárez, Anillo Envolverte del Pronaf 3970, Zona Pronaf Condominio La Plata, 32315, Ciudad

Juárez, Chihuahua, México.

Autor de correspondencia: Irene Leal-Berumen, ileal@uach.mx

ENFERMEDAD RENAL DIABETICA Y POLIMORFISMOS DE LOS GENES ELMO1 Y AGTR1: REVISIÓN SISTEMÁTICA

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las principales complicaciones de la diabetes, es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y terminal (ERT) a nivel mundial. La etiopatogenia de la ERD es compleja y multifactorial; recientemente la susceptibilidad genética ha cobrado interés por observaciones en grupos raciales como los Nativos Americanos y México Americanos que poseen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. Diversos estudios describen que polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), que afecten a los genes ELMO1 y AGTR1, podrían estar asociados al desarrollo de ERD.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre la asociación de SNPs del gen ELMO1 y AGTR1 con la ERD en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Métodos: Revisión sistemática en las bases de datos PubMed, Google Académico, Word Wide Science y ScienceDirect. La selección de las publicaciones se llevó a cabo siguiendo los lineamientos propuestos en la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*). Se incluyeron artículos originales que reportaron resultados en población adulta con DM2. Se extrajo la información sobre las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP y su asociación con ERD.

Resultados: Los SNPs más frecuentemente asociados con un mayor riesgo para el desarrollo de ERD fueron los rs741301, rs1345365 y rs10951509 del gen ELMO1 y rs5186 y rs388915 del gen AGTR1.

Conclusión: El riesgo de desarrollar ERD depende de diversos factores, entre los cuales debe considerarse la susceptibilidad genética conferida por los polimorfismos estudiados de los genes ELMO1 y AGTR1, sin dejar de

lado, el estilo de vida del paciente y los factores ambientales. Los estudios de su asociación con polimorfismos permiten ampliar el conocimiento acerca de los factores de riesgo no modificables para desarrollar ERD y reconocer las variaciones entre las diferentes poblaciones estudiadas, lo que podría contribuir a la detección temprana de pacientes con DM2 susceptibles de presentar ERD, como marcadores tempranos de daño renal, así como la implementación de estrategias de prevención en las poblaciones étnicas más susceptibles.

Abreviaturas: ERD: enfermedad renal diabética, DM: diabetes mellitus, DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2, ERC: enfermedad renal crónica, ERT: enfermedad renal terminal, ERDT: Enfermedad renal diabética terminal, ERCT: Enfermedad renal crónica terminal, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada, SNP: polimorfismos de un solo nucleótido, Gen AGTR1: gen receptor tipo 1 de la angiotensina II, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, AT1R: receptor tipo 1 de angiotensina II, Gen ELMO1: gen de fagocitosis y motilidad celular 1, HAS: Hipertensión arterial sistémica.

DIABETIC KIDNEY DISEASE AND POLYMORPHISMS OF THE ELMO1 AND AGTR1 GENES: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Diabetic kidney disease (DKD) is one of the main complications of diabetes, the main cause of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) worldwide. The etiopathogenesis of DKD is complex and multifactorial; recently, genetic susceptibility has gained relevance since certain ethnicities, such as Native Americans and Mexican Americans, have a higher risk of developing this disease. Numerous studies have described that single nucleotide polymorphisms (SNPs), including those for ELMO1 and AGTR1 genes, could be associated with DKD.

Objective: To carry out a systematic review of the scientific literature on the association of SNPs of the ELMO1 and AGTR1 gene with DKD in adult patients with type 2 diabetes mellitus (T2D).

Methods: Systematic review in PubMed, Google Scholar, Worldwide Science, and Science Direct databases. The selection of publications was carried out following the guidelines proposed by PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses). Original articles that reported results in the adult population with T2D were included. Information about the allelic and genotypic frequencies of the SNPs and their association with DKD was obtained.

Results: The polymorphisms most frequently associated with a DKD higher risk were rs741301, rs1345365, and rs10951509 for the ELMO1 gene, whereas the rs5186 and rs388915 for the AGTR1 gene.

Conclusion: The risk of developing DKD depends on several factors, including the genetic susceptibility conferred by the ELMO1 and AGTR1 gene polymorphisms, without ignoring the patient's lifestyle and environmental factors. The studies about these polymorphisms' association with DKD will allow a better understanding of non-modifiable risk factors for developing this disease and recognize the differences between different studied ethnicities, which would allow faster detection of patients with T2D susceptible to developing DKD, become early markers of kidney damage, as well as implementing preventive strategies on the most susceptible ethnicities.

Abbreviations: diabetic kidney disease: DKD, diabetes mellitus: DM, type 1 diabetes mellitus: T1D, type 2 diabetes mellitus: T2D, chronic kidney disease: CKD, end-stage renal disease: ESRD, end-stage diabetic chronic disease: ESDCKD, estimated glomerular filtration rate: eGFR, single nucleotide polymorphisms: SNPs, angiotensin II type 1 receptor gene: AGTR1 gene, renin angiotensin aldosterone system: RAS, ATR1: angiotensin II type 1 receptor, engulfment and cell motility 1 gene: ELMO1 gene.

Palabras clave: Enfermedad renal diabética, polimorfismos de un solo nucleótido, gen receptor tipo 1 de la angiotensina II, gen de fagocitosis y motilidad celular 1.

Keywords: Diabetic kidney disease, single nucleotide polymorphisms, angiotensin II type 1 receptor gene, engulfment, and cell motility 1 gene.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública mundial, debido a su alta prevalencia, complicaciones y morbimortalidad. En el año 2015 había aproximadamente 415

millones de personas afectadas por DM y se estima que para el año 2040 se incremente 1.5 veces, con mayor incidencia en países de bajos y medianos ingresos¹. La enfermedad renal diabética (ERD) es una de las principales complicaciones de la DM. De acuerdo con las guías del Grupo de Trabajo para la Mejora de los Resultados Globales de la Enfermedad Renal (KDIGO)^{2,3} y las guías americanas para el cuidado de la diabetes (ADA)^{4,5}, se define a la ERD como la disminución de la función renal evaluada por la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y/o albuminuria, la cual es considerada el principal marcador de daño renal y es la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) y terminal (ERT) a nivel mundial⁶. Entre 40 a 50% de los pacientes con DM2 y un tercio de los pacientes con DM1 desarrollan ERD⁷. La mayoría de estos pacientes mueren por causas cardiovasculares incluso antes de llegar al estadio final de la ERD⁸.

La etiopatogenia de la ERD es compleja y multifactorial, ya que se combinan diferentes factores tanto metabólicos como ambientales y genéticos, que desencadenan una alteración de la hemodinámica glomerular, inflamación, fibrosis y estrés oxidativo^{3,7}. El riesgo de desarrollar ERD varía en los diferentes grupos étnicos y raciales. Se ha reportado que sujetos Áfrico-americanos, Nativo Americanos y México Americanos tienen mayor riesgo comparado con los Europeo Americanos⁹. Estas diferencias podrían explicarse parcialmente por factores genéticos según los hallazgos de diferentes estudios de asociación de todo el genoma^{10,11}. Se ha descrito que la susceptibilidad genética confiere un riesgo significativo para el desarrollo de la ERD, en la que tienen especial relevancia diferentes polimorfismos de cambio de un solo nucleótido (SNP) del gen de la fagocitosis y motilidad celular 1 (ELMO1) y del gen receptor tipo 1 de la angiotensina II (AGRT1)¹²⁻¹⁴.

El gen ELMO1 está localizado, en los humanos, en el cromosoma 7p14.1-14.2. Codifica la síntesis de una proteína citoplasmática, la proteína ELMO1, que interactúa con las proteínas de la citocinesis para promover la fagocitosis y migración celular, así como la reorganización del citoesqueleto de actina¹⁵.

Varios estudios de asociación de todo el genoma han relacionado los SNP de ELMO1 con la susceptibilidad para el desarrollo de la ERD en diferentes poblaciones¹⁶, sin embargo, el papel del gen ELMO1 en la patogenia de la enfermedad no es del todo claro, ya que mientras algunos estudios sugieren que el aumento en la expresión de ELMO1 favorece el desarrollo de la ERD^{17,18}, otros apoyan que la expresión de ELMO1 tiene un efecto protector a nivel renal, predominantemente ante condiciones de hiperglicemia, al proteger a las células endoteliales y glomerulares de la apoptosis¹⁶.

El gen AGTR1, en humanos, está en el cromosoma 3q24 y codifica para el receptor 1 de Angiotensina II (AT1), principal efector de las acciones de la angiotensina tipo II (Ang II) a nivel sistémico y local. Una vez que la Angiotensina II se une al receptor AT1, se produce vasoconstricción y estimula la síntesis de aldosterona y vasopresina, además se favorece la absorción de sodio a nivel tubular. Otros de sus efectos incluyen la proliferación del músculo liso vascular, desencadenado respuestas que regulan la resistencia vascular, la presión arterial y la TFG¹⁹. Se ha descrito que los polimorfismos del gen AGTR1 aumentan la susceptibilidad para el desarrollo y progresión de la ERD mediante mecanismos como estrés oxidativo y factores hemodinámicos, como la hipertensión glomerular que desencadenan una alteración en la autorregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona renal (SRAA)²⁰.

La identificación de polimorfismos en los genes ELMO1 y AGTR1 asociados con una mayor susceptibilidad de la ERD podría ser de utilidad para la valoración del curso clínico de pacientes con DM2 y el establecimiento de pautas de seguimiento y prevención de complicaciones.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre la asociación de SNPs del gen ELMO1 y AGTR1 con la ERD en pacientes adultos con DM2.

METODOLOGÍA

Fuentes de información

Se realizó la primera búsqueda de información en junio del año 2023, posteriormente se realizó una actualización de la búsqueda en marzo 2024, sin encontrar nuevos artículos publicados, en las siguientes bases de datos: PubMed, Google Académico y Worldwide Science. Para el caso de AGTR1 se incluyó además una búsqueda en Science Direct. La selección de publicaciones se llevó a cabo siguiendo los lineamientos PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)²¹.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “diabetic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, se añadió la palabra “polymorphism”, seguida del gen de interés, en este caso “ELMO1” “(Engulfment and cell motility 1)” o “AGTR1” “(Angiotensin II Receptor Type I gene)” y los conectores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”.

Para el gen ELMO1 las fórmulas de búsqueda en PubMed fueron: “diabetic kidney disease[Title/Abstract] OR diabetic nephropathy[Title/Abstract] AND polymorphism[Title/Abstract] AND ELMO1[Title/Abstract] OR Engulfment and cell motility 1[Title/Abstract] NOT review”; para el gen AGTR1: “diabetic kidney disease[Title/Abstract] OR diabetic nephropathy[Title/Abstract] AND polymorphism[Title/Abstract] AND AGTR1[Title/Abstract] OR Angiotensin II Receptor Type I gene [Title/Abstract] NOT review”. En World Wide Science, las fórmulas se adecuaron a las características de las bases de datos. En ScienceDirect se utilizó como fórmula de búsqueda: “diabetic kidney disease AND polymorphism AND rs5186 AND AGTR1 NOT reviews NOT COVID 19 NOT arterial hypertension NOT cancer”. Para Google académico, se utilizó la siguiente fórmula: diabetic kidney disease OR diabetic nephropathy AND rs5186 OR A1166C NOT review.

Se aplicaron los filtros de edad (mayores de 19 años), idioma (español, inglés, italiano y portugués), fecha de publicación, estudios en humanos y tipo de diseño del estudio. Finalmente, se incluyeron además artículos sobre ELMO1 provenientes de otras fuentes y se agregaron manualmente.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos publicados entre 2000 y 2024; se utilizó este margen temporal amplio debido a la poca información sobre polimorfismos de estos genes asociados a ERD. Se incluyeron artículos publicados en español, inglés, portugués o italiano, que reportaran resultados en pacientes adultos (> de 19 años) con diagnóstico de DM2. Se excluyeron estudios realizados en pacientes con diagnóstico de otro tipo de diabetes, con diagnóstico de hipertensión arterial, COVID-19 o cáncer.

Criterios de calidad

La evaluación de la calidad de los artículos seleccionados se basó en los criterios de reporte STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*)²².

Extracción de la información

Se extrajo información de los artículos incluidos, de manera independiente por dos de los coautores. En caso de discrepancias respecto a la inclusión de algún artículo, se discutió con el resto de los coautores para llegar a un consenso.

La información se extrajo de manera manual y se concentró en una tabla de Excel, donde se incluyeron las variables de interés: autor, lugar y año de publicación, características de la población y diseño de estudio, SNP estudiado, frecuencias alélicas y genotípicas reportadas, así como los principales resultados, por modelo de herencia: dominante, codominante, sobredominante, recesivo y aditivo.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en cuatro bases de datos diferentes. Se identificaron 111 estudios, de los cuales 4 se eliminaron por duplicidad y 89 durante el tamizaje, se incluyeron finalmente 20 artículos, 12 relacionados a ELMO1 y 8 relacionados con AGTR1. De los estudios incluidos en la revisión, 14 fueron identificados de las bases de datos y 6 artículos por otros métodos e incluidos manualmente (Figura 1).

Se revisaron 12 artículos sobre los polimorfismos de ELMO1 y la ERD, que cumplieron los criterios de elegibilidad (Tabla 1). Los principales SNPs reportados fueron el rs741301, rs1345365 y rs10951509. El rs741301 fue evaluado en 11 estudios, en 5 de ellos hubo asociación con la ERD en población de Egipto, Irán, Irak, China o Japón^{13,23-25,10} y en el resto no se demostró asociación en poblaciones de Polonia, indígenas americanos, China, Indonesia, Malasia y Egipto^{6,15,26-29}; respecto al rs1345365, de 5 estudios, 3 reportaron asociación en población de indígenas americanos, afroamericanos y chinos^{11,26,27}, mientras que en los otros 2 no se relacionó en población china e iraní^{23,25}; el rs10951509 fue evaluado en 3 estudios, en los cuales se encontró asociación en población china, afroamericanos e indígenas americanos^{11,26,27}.

En cuanto a los polimorfismos del gen AGTR1 y su asociación con ERD, se incluyeron 8 artículos de diversas poblaciones (Tabla 2). El polimorfismo más ampliamente reportado fue el rs5186-C y se reportó una asociación positiva con ERD en poblaciones de México, India, Irán e Indonesia^{14,30-33}. Mientras que, en poblaciones de Irán, Nueva Delhi, India y en población japonesa, no se encontró asociación³⁴⁻³⁶. El polimorfismo rs388915 reportado en población de origen japonés se asoció significativamente con ERD³⁶.

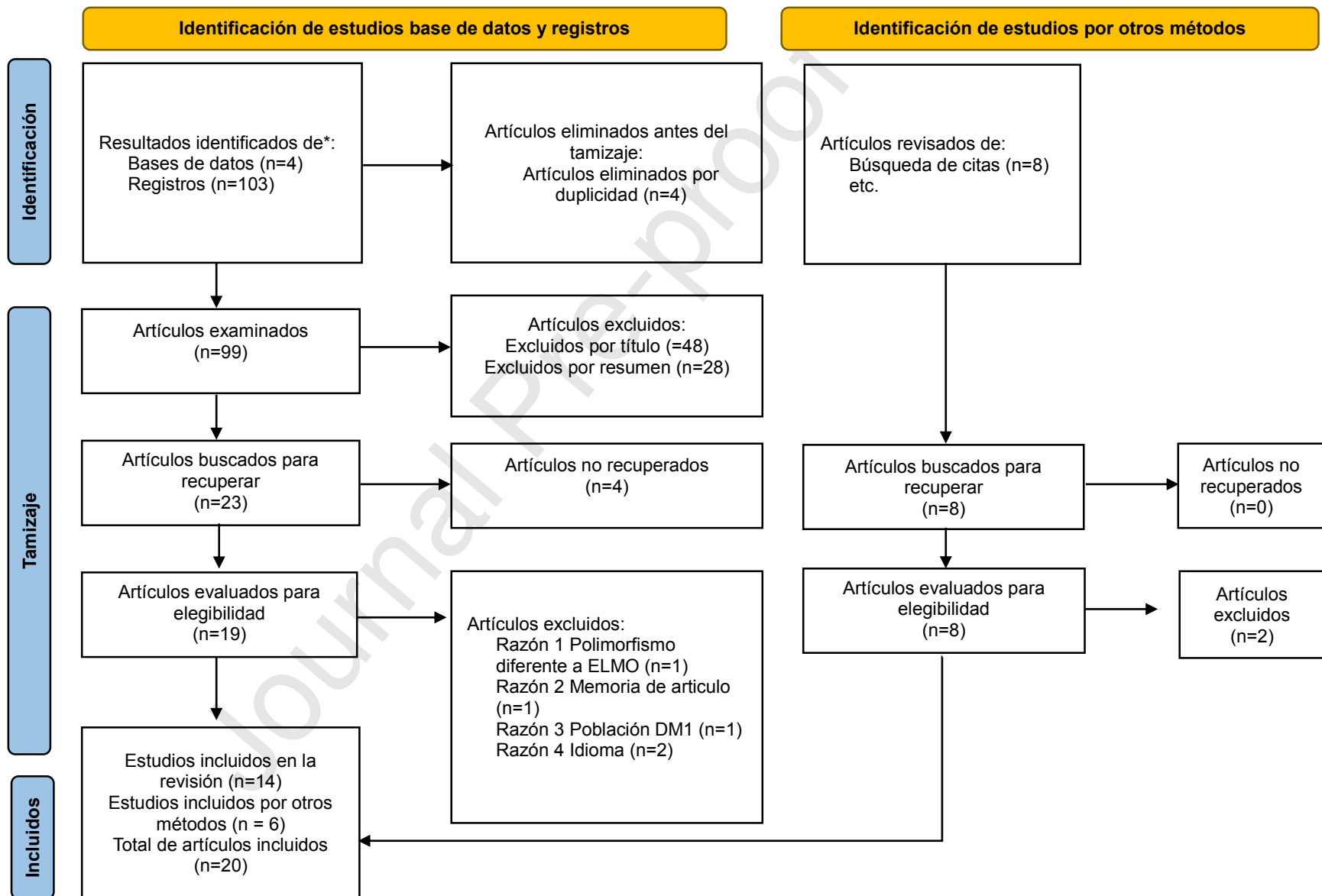


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA: Diagrama que representa el flujo de la búsqueda y selección de las publicaciones incluidas en la revisión.

Tabla 1: Estudios que han reportado la relación entre polimorfismos del gen ELMO1 y el desarrollo de ERD.

Autor, año y lugar	Población	Diseño	Frecuencias alélica y genotípica	Resultados OR (IC 95%), valor de <i>p</i>
Bayoumy <i>et al.</i> , 2020 ¹³ Egipto	200 DM2 sin ERD (edad 52.6 ± 6.2 años) 200 DM2 con ERD (edad 54 ± 6.1 años) 100 controles sanos (edad 50.2 ± 4.8 años) 320 hombres 180 mujeres	Casos y controles.	rs741301 Alélica: Control sano: A: 66%, G: 34% DM2 sin ERD: A: 66%, G: 34% DM2 con ERD: A: 53.5%, G: 46.5% Genotípica: Control sano: AA: 42%, AG: 48%, GG: 10% DM2 sin ERD: AA: 43%, AG: 46%, GG: 11% DM2 con ERD: AA: 31%, AG: 45%, GG: 24%	Controles vs Casos Modelo alélico recesivo (AA + AG vs GG), ajustado por edad, IMC, duración de la diabetes, presión arterial: GG: se asoció con ERD OR=3.11 (1.16-8.30) <i>p</i> =0.021 G: se asoció con ERD OR=1.82 (1.12 -3.41) <i>p</i> =0.004
Hanson <i>et al.</i> , 2010 ²⁶ EUA	Indígenas americanos Casos y controles: 107 DM2 con ERDT 108 DM2 sin ERD Casos con ERD: 68% mujeres, edad 55.9 ± 8.9 años, duración diabetes 20.4 ± 7.1 años. Controles: 56% mujeres, edad 58.9 ± 9.7 años, media duración DM2 20.7 ± 5.5 años. Estudio familiar: 141 DM2 con ERD 416 DM2 sin ERD Con ERD: 62% mujeres, 51 años ± 11.5 años, media duración DM2 17.9 ± 7.9 años Sin ERD: 65% mujeres, edad 42.2 ± 11.9 años, duración media DM2 8 ± 7.2 años.	Casos y controles. Estudio familiar	Estudio casos y controles Casos rs1345365 AA: 69%, AG: 30%, GG: 1% A: 84%, G: 16% rs10951509 AA: 66%, AG: 33%, GG: 1%. A: 82%, G: 18% rs741301* CC: 30%, CT: 50%, TT: 20%. C: 55%, T: 45% rs1981740 AA: 72%, AC: 27%, CC: 1% A: 85%, C: 15% Controles rs1345365 AA: 72%, AG: 24%, GG: 4% A: 84%, G: 16% rs10951509 AA: 70%, AG: 26%, GG: 4%. A: 83%, G: 17% rs741301* CC: 29%, CT: 42%, TT: 29%. C: 50%, T: 50% rs1981740 AA: 77%, AC: 20%, CC: 3% A: 87%, C: 13%	Controles vs Casos Modelo aditivo, ajustado por factores de confusión (edad, sexo y duración de la diabetes) Estudio familiar: rs1345365 A: OR=2.42 (1.35–4.32) <i>p</i> =0.0013 rs10951509 A: OR=2.42 (1.31–4.48) <i>p</i> =0.0022. rs741301: C: OR=1.2 (0.81-1.77) <i>p</i> =0.3518 rs1981740 A: OR=1.86 (1.03-3.38) <i>p</i> =0.0319 Estudio casos y controles rs1345365 A: OR=1.0 (0.59-1.70) <i>p</i> =0.9957 rs10951509 A: OR=0.95 (0.56-1.63) <i>p</i> =0.8579 rs741301 C: OR =1.2 (0.83-1.75) <i>p</i> =0.3352 rs1981740 A: OR=0.87 (0.49-1.52) <i>p</i> =0.6210

			<p>Estudio familiar: ERD rs1345365 AA: 75%, AG: 24%, GG: 1% A: 87%, G: 13% rs10951509 AA: 73%, AG: 25%, GG: 2% A: 86%, G: 14% rs741301* CC: 38%, CT: 44%, TT: 17%. C: 60%, T: 40% rs1981740 AA: 77%, AC: 21%, CC: 2% A: 88%, C: 12%</p> <p>Sin ERD rs1345365 AA: 63%, AG: 33%, GG: 3% A: 80%, G: 20% rs10951509 AA: 61%, AG: 35%, GG: 3% A: 79%, G: 21% rs741301* CC: 28%, CT: 48%, TT: 24%. C: 52%, T: 48% rs1981740 AA: 71%, AC: 26%, CC: 2% A: 85%, C: 15%</p>	
Kwiendacz <i>et al.</i> , 2020 ⁶	<p>Población Silesia 272 pacientes con DM2 por más de 10 años (media 14.1 años de duración):</p> <p>117 DM2 con ERD 155 DM2 sin ERD</p> <p>170 mujeres, 102 hombres edad promedio 63.7 años.</p>	Casos y controles.	<p>rs741301 Alélica: Casos: A: 66%, G: 34% Controles: A: 70%, G: 30%</p> <p>Genotípica: Casos: AA: 45%, AG: 41%, GG: 14% Controles: AA: 50%, AG: 40%, GG: 10%</p>	No hubo asociación del polimorfismo rs741301 con ERD en los grupos de estudio y control, $p = 0.6$
Leak <i>et al.</i> , 2009 ¹¹	<p>Set 1 Análisis original: 577 afroamericanos con DM2 y ERCT, 596 afroamericanos controles no diabéticos, más 43 controles americanos europeos y 45 muestras nigerianas yoruba</p>	Casos y controles.	<p>Set 1 Casos: rs9969311 GG: 63.1%, GA: 32.5%, AA: 4.4%, G: 79%, A: 21% rs2717972 GG: 30.1%, GA: 49.7%, AA: 20.2%, G: 55%, A: 45%</p>	<p>Controles vs Casos</p> <p>Modelo dominante Análisis original y de replicación encontró asociación de 4 SNPs en el intrón 13 $p=0.001-0.003$, 1 SNPs intrón 1 $p=0.004$, 1 SNPs en el intrón 5 $p=0.002$</p>

para el ajuste de la muestra,
no diabéticos ni con daño
renal.

Género de los participantes:
658 mujeres
515 hombres

Set 2

Análisis de replicación:
558 afroamericanos con
DM2 y ERCT, 564 controles
no diabéticos.

Género de los participantes:
672 mujeres
450 hombres

Análisis de extensión:

328 afroamericanos DM2 sin
ERD
326 sin DM2 con ERCT

rs1345365

GG: 49%, GA: 41.1%, AA: 9.8%

G: 70%, A: 30%

rs1981740

CC: 41.9%, CA: 44.9%, AA: 13.2%, C:

64%, A: 36%

rs2058730

AA: 48%, AG: 44.9%, GG: 7.1%

A: 70%, G: 30%

rs10951509

GG: 48.7%, GA: 41.6%, AA: 9.7%, G: 70%,

A: 30%

Controles:

rs9969311

GG: 69.1%, GA: 27.5%, AA: 3.4%, G: 83%,

A: 17%

rs2717972

GG: 24.5%, GA: 52%, AA: 23.5%

G: 51%, A: 49%

rs1345365

GG: 41.9%, GA: 47.8%, AA: 10.3%, G:

66%, A: 34%

rs1981740

CC: 34.2%, CA: 49.7%, AA: 16%,

C: 59%, A: 41%

rs2058730

AA: 42.3%, AG: 46.5%, GG: 11.1%, A:

66%, G: 34%

rs10951509

GG: 40.3%, GA: 48.4%, AA: 11.3%, G

65%, A: 35%

Set 2

Casos:

rs9969311

GG: 62.9%, GA: 34.5%, AA: 2.6%, G: 80%,

A: 20%

rs2717972

GG: 28.4%, GA: 49.6%, AA: 22%, G: 53%,

A: 47%

rs1345365

GG: 46.5%, GA: 44.1, AA: 9.4%, G 69%, A

31%

rs1981740

CC: 38.7, CA: 46.8%, AA: 14.5%

C: 62%, A: 38%

rs2058730

Intrón 1

rs9969311:

(GG vs AG+AA)

OR=1.32 (1.11-1.57) $p=0.004$

Intrón 5

rs2717972:

(GG vs AG+AA)

OR =0.75 (0.62-0.91) $p=0.002$

Intrón 13

rs1345365:

(GG vs AG+AA)

OR= 0.76 (0.64-0.90) $p=0.001$

rs1981740:

(CC vs AC+AA)

OR=0.75 (0.63-0.89) $p=0.002$

rs2058730:

(AA vs AG +GG)

OR=0.78 (0.66-0.93) $p=0.003$

rs10951509:

(GG vs AG +AA)

OR=0.76 (0.64-0.89) $p=0.001$

			AA: 48.1%, AG: 42.5%, GG: 9.3%, A: 69%, G: 31% rs 10951509 GG: 46.2%, GA: 44.2%, AA: 9.6%, G: 68%, A: 32%	
			Controles: rs9969311 GG: 69.2%, GA: 27.5%, AA: 3.2%, G: 83%, A: 17% rs2717972 GG: 23.4%, GA: 53.6%, AA: 2.3%, G: 50%, A: 50% rs1345365 GG: 40.1%, GA: 47.3%, AA: 12.6%, G: 64%, A:36% rs1981740 CC: 33%, CA: 50%, AA: 17% C: 32%, A: 68% rs2058730 AA: 41.7%, AG: 48.9%, GG: 9.4%, A: 66%, G: 34% rs10951509 GG: 41%, GA: 46.8%, AA: 12.3% G: 64%, A: 36%	
Yang <i>et al.</i> , 2020 ²⁷	208 DM2 y ERD 200 DM2 sin ERD Edad 30-80 años, DM2 más de 10 años evolución, 206 sanos, 30-80 años	Casos y controles.	Alélica: rs10951509 Casos: A: 52%, G: 48% Controles: A: 76%, G:24%, rs1345365 Casos: A: 68% G: 32% Controles: A: 75%, G: 25% rs741301* Casos: C 34%, T 66% Controles: C 32%, T 68%	Controles vs Casos
China	Sexo de los participantes con DM2: 239 hombres 169 mujeres		Genotípica: rs10951509 Casos: AA: 49%, GA 39%, GG 12% Controles: AA: 60%, GA 32%, GG 8% rs1345365 Casos: AA: 49%, GA 38%, GG 13% Controles: AA: 59%, GA 32%, GG 9% rs741301 Casos: CC 11%, CT 47%, TT 42% Controles: CC 9%, CT 46%, TT 46%	Modelo dominante, ajustado por factores de confusión (edad, género, IMC, duración de DM2, historia familiar y HbA1c) genotipo AA vs GG + AG rs10951509 (GG+AG vs AA) OR=1.738 (1.143–2.643) $p=0.010$ rs1345365 (GG+AG vs AA) OR= 1.681 (1.106–2.555) $p=0.015$ Alelo G 10951509: OR=1.472 (1.081–2.004) $p=0.014$ Alelo G 1345365: OR=1.441 (1.062–1.956) $p=0.019$

Mohammed <i>et al.</i> , 2020 ²⁴	Kerbala, provincia iraquí 36 pacientes con DM2 con ERD y 36 pacientes DM2 sin ERD. No se menciona el sexo de los participantes	Casos y controles.	rs741301 Modelo codominante (AA+AG+GG) Casos: AA: 8.33%, AG: 80.55%, GG: 11.11% Controles: AA: 27.77%, AG: 66.66%, GG: 5.55%. Modelo dominante (GG+AG) Casos: 91.66% Controles: 72.22% Modelo recesivo Casos: AA+AG: 88.88% GG: 11.11% Controles: AA+AG: 94.44% GG: 5.55% Frecuencia alelo menor Casos: 40.3% Controles: 38.95%	Controles vs Casos Modelo dominante Pacientes con ERD (GG+AG vs AA) OR=5.28 (1.35–20.73) $p=0.017$ Pacientes con DM2: (GG+AG vs AA) OR= 4.231 (1.06–16.97) $p=0.042$
Hou <i>et al.</i> , 2019 ²⁵	1325 pacientes total 660 DM2 con ERD (378 hombres, 282 mujeres, edad 65.8 ± 13.8 años, duración de diabetes 10.1 ± 4.4 años) 665 DM2 sin ERD (389 hombres, 276 mujeres, edad 66 ± 14.3 años, duración de diabetes 9.8 ± 4.7 años)	Casos y controles.	Casos: rs741301 AA: 49.2%, AG: 40.2%, GG: 10.6% A: 69.3%, G: 30.7%. rs1345365 AA: 57.9%, AG: 35.6%, GG: 6.5% A: 75.7%, G: 24.3% rs10255208 AA: 53.2%, AG: 37.1%, GG: 9.7% A: 71.7%, G: 28.3% rs7782979 CC: 57%, CA: 36.7%, AA: 6.4% C: 75.3%, A: 24.7% Controles: rs741301 AA: 64.7%, AG: 30.4%, GG: 5% A: 79.8%, G: 20.2% rs1345365 AA: 62.4%, AG: 32.2%, GG: 5.4% A: 78.5%, G: 21.5% rs10255208 AA: 64.1%, AG: 31.1%, GG: 4.8% A: 79.6%, G: 20.4% rs7782979 CC: 61.5%, CA: 34.3%, AA: 4.2%, C: 78.6%, A: 21.4%.	Controles vs Casos Modelo codominante rs741301 AA: OR=1 AG: OR=1.68 (1.15-2.23) $p<0.001$ GG: OR= 2.04 (1.29-2.82) $p<0.001$ A: OR=1 G: OR= 1.75 (1.19-2.28) $p<0.001$ rs10255208 AA: OR=1 AG: OR=1.28 (0.88-1.77) $p=0.425$ GG: OR= 1.9 (1.30-2.59) $p<0.001$ A: OR=1 G: OR= 1.41 (1.06-1.92) $p=0.021$ rs1345365 AA: OR=1 AG: OR=1.20 (0.80-1.81) $p=0.462$ GG: OR=1.51 (0.69-2.32) $p=0.613$ A: OR=1 G: OR=1.24 (0.77-1.95) $p=0.529$ rs7782979 CC: OR=1 CA: OR=1.20 (0.84-1.72) $p=0.487$

AA: OR=1.29 (0.76-1.97) $p=0.641$
 C: OR=1
 A: OR=1.23 (0.82-1.76) $p=0.583$

Mehrabzadeh <i>et al.</i> , 2015 ²³	Población Iraní 300 pacientes total	Casos y controles.	rs1345365 Casos: AA: 51%, AG: 41%, GG: 8% A: 41.5%, G: 28.5% Controles: AA: 58%, AG: 37%, GG: 5% A: 76.5%, G: 23.5%	Controles vs Casos
Irán	100 DM2 con ERD 100 DM2 sin ERD 100 sanos		rs741301 Casos: AA: 32%, AG: 42%, GG: 26% A: 53%, G: 47% Controles: AA: 45%, AG: 43%, GG: 12% A: 66.5%, G: 33.5%	Modelo codominante Valores ajustados por factores de confusión (edad, sexo, creatinina, cifras de presión sanguínea e IMC) rs1345365 AA: OR=0.7 (0.4-1.3) $p=0.3$ AG: OR=1.1 (0.6-2.0) $p=0.5$ GG: OR=1.6 (0.5-5.2) $p=0.3$
	Edad 35-75 años No se menciona el sexo de los participantes.			rs741301 AA: OR=0.5 (0.3-1.0) $p=0.05$ AG: OR=0.9 (0.5-1.6) $p=0.8$ GG: OR=2.5 (1.2-5.4) $p=0.01$
Kirtaniya <i>et al.</i> , 2023 ²⁸	80 pacientes en total. 40 DM2 sin ERD 40 DM2 con ERD	Casos y controles.	rs741301 Casos: AA: 45.7%, AG: 51.5%, GG: 58.3% A: 47.6%, G: 54.4%	Controles vs Casos
Indonesia	Casos: 25 hombres, 15 mujeres, edad 58.8±6.8 años. Controles: 23 hombres, 17 mujeres, edad 58.7± 7.7 años.		Controles: AA: 54.3%, AG: 48.5%, GG: 41.7% A: 52.4%, G: 45.6%.	AA vs AG: OR=0.793, $p=0.814$ AA vs GG OR=0.602, $p=0.674$
				A vs G: OR=0.761, $p=0.509$
Omar <i>et al.</i> , 2021 ¹⁵	304 pacientes en total.	Casos y controles.	rs741301	Controles vs Casos (Grupo 3 vs Grupos 1 y 2)
Egipto	Grupo 1: 100 DM2 con ERD Grupo 2: 102 DM2 sin ERD Grupo 3: 102 controles sanos		Grupo 1 Modelo codominante AA: 38%, AG: 36%, GG: 26% Modelo dominante AA: 38%, AA/GG: 62% Modelo recesivo AA/AG: 74%, GG: 26%. A: 56%, G 44%.	GG: OR=6.095 (2.45-15.12) $p< 0.001$ G: OR=2.366 (1.450-3.859) $p= 0.001$
	98 mujeres y 204 hombres, edad 48.78 ± 6.38 años		Grupo 2 Modelo codominante AA: 45.1%, AG: 33.33%, GG: 21.6% Modelo dominante AA: 45.1%, AA/GG: 54.9% Modelo recesivo AA/AG: 78.4%, GG: 21.6%. A: 61.7%, G: 38.2%.	No hubo diferencia significativa entre los pacientes con y sin ERD (Grupos 1 y 2).

			<p>Grupo 3 Modelo codominante AA: 62.7%, AG: 31.4%, GG: 5.9%. Modelo dominante AA: 62.7%, AA/GG: 37.3% Modelo recesivo AA/AG: 94.1%, GG: 5.9%, A: 78.4%, G: 21.6%</p>	
Shimazaki <i>et al.</i> , 2005 ¹⁰	<p>Grupo 1: (n= 179) 87 casos DM2 con ERD, edad 57.9±12.5 años, y 92 controles DM2 sin ERD, edad 62.7±9.9 años.</p> <p>Grupo 2: (n= 701) 459 casos DM2 con ERD, edad 59.6±13.5 años, y 242 controles DM2 sin ERD, edad 62.9±12.5 años.</p>	Casos y controles.	<p>18+9170 A/G (rs741301) Grupo 1 Alélica: Casos: A: 59%, G: 41% Controles: A: 72%, G: 28% Genotípica: Casos: AA: 35.6%, AG: 46%, GG: 18.4% Controles: AA: 47.8%, AG: 48.9%, GG: 3.3%</p> <p>Grupo 2 Alélica: Casos: A: 61%, G: 39% Controles: A: 70%, G: 30% Genotípica: Casos: AA: 37%, AG: 47%, GG: 15.9% Controles: AA: 45%, AG: 49.6%, GG: 5.4%</p>	<p>Controles vs Casos (GG vs AG + AA) Grupo 1 OR=6.69 (1.87-23.85) $p= 0.001$</p> <p>Grupo 2 OR=3.33 (1.81-6.15) $p= 0.00005$</p>
Yahya <i>et al.</i> , 2019 ²⁹	<p>652 pacientes en total.</p> <p>227 de Malasia (96 con DM2 sin ERD y 131 con DM2 más ERD), edad 32-83 años.</p> <p>203 de China (95 con DM2 sin ERD y 108 con DM2 más ERD), edad 36-89 años.</p> <p>222 de la India (136 con DM2 sin ERD y 86 con DM2 más ERD), edad 35-86 años.</p>	Casos y controles.	<p>rs741301 Malasia Alélica: Casos: A: 60.3%, G: 36.7% Controles: A: 59.4%, G: 40.6% Genotípica: Casos: AA: 38.2%, AG: 44.3%, GG: 17.6%. Controles: AA: 36.1%, AG: 47.6%, GG: 16.3%</p> <p>China Alélica: Casos: A: 60.6%, G: 39.4%. Controles: A: 67.4%, G: 32.6% Genotípica: Casos: AA: 37%, AG: 47.2%, GG: 15.7%. Controles: AA: 44.2%, AG: 46.3%, GG: 9.5%.</p> <p>India Alélica:</p>	<p>Controles vs Casos Malasia Modelo multiplicativo Genotipo: $\chi^2 1.369 p=0.5043$ Alelo: $\chi^2 0.040 p=0.8414$ Dominante $\chi^2 0.561 p=0.4538$ Recesivo: $\chi^2 0.359 p=0.5491$</p> <p>China Modelo multiplicativo Genotipo: $\chi^2 2.203 p=0.332$ Alelo: $\chi^2 1.976 p=0.1598$ Dominante: $\chi^2 0.011 p=0.9165$</p>

Casos: A: 64.5%, G: 35.5%.
 Controles: A: 63.6%, G: 36.4%.
 Genotípica:
 Casos: AA: 38.4%, AG: 52.3%, GG: 9.3%.
 Controles: AA: 41.9%, AG: 43.4%, GG: 14.7%.
 Recesivo:
 χ^2 1.080 $p=0.2986$
 India
 Modelo multiplicativo
 Genotipo:
 χ^2 2.282 $p=0.3195$
 Alelo:
 χ^2 0.040 $p=0.8414$
 Dominante:
 χ^2 0.274 $p=0.6007$
 Recesivo:
 χ^2 1.396 $p=0.2374$

*Hanson *et al.*, 2010 y Yang *et al.*, 2020 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.

Tabla 2: Estudios que han reportado la relación entre polimorfismos del gen AGTR1 y el desarrollo de ERD.

Autor, año y lugar	Población	Diseño	Polimorfismo /Frecuencias alélicas/genotípicas	Resultados OR (IC 95%) Valor de p
Ahluwalia <i>et al.</i> , 2009 ³⁰ Chandigarh, India.	440 pacientes con DM2 en total, divididos en 240 casos con ERD de 54.9±7.6 años y 200 controles sin ERD con una edad promedio de 58.4±5.8 años.	Casos y controles.	rs5186 Alélica: Control: A: 74.5%, C: 25.5% Caso: A: 66.7%, C: 33.3% Genotípica: Control: AA: 51%, AC: 47%, CC: 2% Caso: AA: 43%, AC: 47%, CC: 10%	Controles vs Casos A vs C: OR=1.46 (1.11–1.92) $p=0.006$ AA: OR=1 AC: OR= 1.18 (0.82–1.7) $p=0.35$ CC: OR= 6.04 (2.23–16.3) $p<0.0001$
Razi <i>et al.</i> , 2018 ³¹ Irán	291 participantes en total, divididos en 3 grupos: 97 pacientes con DM2, 94 pacientes con ERD y 100 controles sanos de entre 30-75 años.	Casos y controles.	rs5186 Alélica: Control: A: 84.5%, C: 15.5%. DM2: A: 85.1%, C: 14.9%. ERD: A: 75.5%, C: 24.5%. Genotípica: Control: AA: 69%, AC: 31%, CC: 0% DM2: AA: 70.1%, AC: 29.9%, CC: 0% ERD: AA: 57.4%, AC: 36.2%, CC: 6.4%	DM2 vs casos: C: OR= 1.84 (1.10–3.08) $p=0.03$ Controles sanos vs casos: C: OR= 1.89 (1.14–3.12) $p=0.04$

Contreras Figuroa <i>et al.</i> , 2022 ¹⁴	297 pacientes con DM2 en total divididos en 2 grupos, 221 controles con una edad promedio de 51.9 ± 7.3 y 76 casos con ERD de 53.4 ± 6.6 años.	Casos y controles.	rs5186 Muestra total (76 casos, 221 controles) Alélica: Casos: A: 72.4% y C: 27.6%. Controles: A: 68.8% y C:31.2%. Genotípica: Casos: AA: 57.9%, AC: 28.9%, CC: 13.2%. Controles: AA: 48.4%, AC: 40.7%, CC:10.4%. MUJERES: (46 casos, 151 controles) Alélica: Casos: A: 73% y C: 27%. Controles: A: 70% y C: 30%. Genotípica: Casos: AA: 60.9%, AC: 23.9%, CC: 15.2%. Controles: AA: 49.7%, AC: 39.7%, CC: 10.6%. HOMBRES: (30 casos, 70 controles) Alélica: Casos: A: 72% y C: 28%. Controles: A: 67% y C: 33%. Genotípica: Casos: AA: 53%, AC: 37%, CC: 10%. Controles: AA: 46%, AC: 43%, CC: 11%.	Controles vs Casos Valores ajustados por (edad, IMC, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, coeficiente albumina-creatinina (CAC). MUESTRA TOTAL: Codominante: AA: OR= 1 AC: OR= 1.88 (1.10-3.93) <i>p</i> =0.08 CC: OR= 2.13 (1.12-4.05) <i>p</i> =0.06 Dominante: AA: OR= 1 AC-CC: OR= 1.89 (1.05-3.39) <i>p</i> =0.031 Recesivo: AA-AC: OR= 1 CC: OR= 0.97 (0.41-2.33) <i>p</i> =0.95 Sobredominante: AA: OR= 1 CC: OR= 2.01 (1.08-3.73) <i>p</i> =0.023 Aditivo: AC: OR=1 CC: OR= 1.40 (0.91-2.16) <i>p</i> =0.12 MUJERES: Codominante: AA: OR= 1 AC: OR= 1.80 (1.08-3.86) <i>p</i> =0.09 CC: OR= 2.51 (1.06-5.96) <i>p</i> =0.075 Dominante: AA: OR= 1 AC-CC: OR= 0.93 (0.31-2.81) <i>p</i> =0.095 Recesivo: AA-AC: OR= 1 CC: OR= 0.68 (0.23-1.98) <i>p</i> =0.49 Sobredominante: AA: OR= 1 CC: OR= 2.54 (1.10-5.89) <i>p</i> =0.023 Aditivo: AC: OR =1 CC: OR=1.27 (0.74-2.16) <i>p</i> =0.38 HOMBRES: Codominante: AA: OR= 1 AC: OR= 1.12 (1.44-3.12) <i>p</i> =0.88 CC: OR= 1.39 (0.55-3.52) <i>p</i> =0.78 Dominante: AA: OR= 1 AC-CC: OR= 1.35 (0.56-3.22) <i>p</i> =0.50
Ciudad de México, Mx.	Se subdividió a la población en hombres (n=100) y mujeres (n=197)			

				<p>Recesivo: AA-AC: OR= 1 CC: OR= 1.04 (0.25-4.34) $p=0.96$ Sobredominante: AA: OR= 1 CC: OR= 1.35 (0.55-3.30) $p=0.51$ Aditivo: AC: OR= 1 CC: OR= 1.20 (0.61-2.32) $p=0.60$</p>
Osawa <i>et al.</i> , 2007 ³⁶	1304 participantes en total, divididos en 747 casos con ERD 60.1±11.7 años y 557 controles de entre de 62.4±10.4 años.	Casos y controles.	<p>rs388915 Genotípica Casos: (n=736) TT: 72.4%, TC: 23.8%, CC: 3.8% Controles: (n=549) TT: 69%, TC: 29%, CC: 2%</p> <p>rs5186 Genotípica: Casos: (n=740) AA: 83%, AC: 16.9%, CC: 0.1% Controles: (n=555) AA: 85.9%, AC: 14.1, CC: 0.5%</p>	<p>Controles vs Casos</p> <p>rs388915 Genotipo: $p=0.029$ Alelo: OR= 0.94 (0.76-1.17) $p=0.59$ Dominante: OR= 0.85 (0.67-1.08) $p=0.19$ Recesivo: OR= 1.93 (0.95-3.92) $p=0.06$</p> <p>rs5186 rs5186-C no se asoció con ERD en este estudio. (Valor de $p= 0.17$) No se reporta OR</p>
Prasad <i>et al.</i> , 2006 ³⁵	421 pacientes con DM2 en total divididos en 196 casos con ERD con una edad de 57.0±12.8 años y 225 controles con 60.6±11.5 años.	Casos y controles.	<p>rs5186 Alélica: Controles: A: 93%, C:7%. Casos: A: 93, C:7%. Genotípica: Controles: AA: 86%, AC: 13%, CC: 1%. Casos: AC: 86%, CC: 11%, AA: 1%</p>	<p>Controles vs Casos</p> <p>Alelo: $\chi^2 = 0.08, p=0.78$ Genotipo: $\chi^2 = 0.20, p=0.90$</p>
Shah <i>et al.</i> , 2013 ³²	1,158 pacientes con DM2 de tres cohortes.	Estudio de Cohortes.	<p>rs5186 Cohorte 1 (n= 495) Alélica: Controles: A: 75%, C: 25%. Casos: A: 67%, C: 33%. Genotípica: Controles: AA: 50%, AC: 48%, CC: 2%. Casos: AA: 42%, AC: 48%, CC: 10%. Cohorte 2 (n= 475) Alélica: Controles: A: 74%, C: 26%. Casos: A: 67%, C: 33%. Genotípica: Controles: AA: 51%, AC: 47%, CC: 2%.</p>	<p>Controles vs Casos</p> <p>Cohorte 1 (n=495) C: OR= 1.46 (1.11–1.92) $p= 0.006$</p> <p>AC: OR= 1.18 (0.82–1.7) $p=0.35$ CC: OR= 6.04 (2.23–16.3) $p<0.0001$</p> <p>Cohorte 2 (n=475) C: OR=1.46 (1.10–1.94) $p= 0.009$</p> <p>AC: OR= 1.1 (0.7–1.7) $p= 0.6$ CC: OR= 6.3 (1.7–23.4) $p= 0.006$</p>
Chandigarh, India	<p>La cohorte 1 con 240 pacientes con ERD y 255 pacientes sin ERD.</p> <p>La cohorte 2 tenía 260 pacientes con ERD y 215 pacientes sin ERD.</p> <p>La cohorte 3 conformada por 92 pacientes sin ERD y 96 pacientes con ERD.</p>			

			<p>Casos: AA: 43%, AC: 47%, CC: 10%. Cohorte 3 (n= 188) Alélica: Controles: A: 80%, C: 20%. Casos: A: 65%, C: 35%. Genotípica: Controles: AA: 54%), AC: 44%), CC: 2%. Casos: AA: 41%, AC: 47%, CC: 12%</p>	<p>Cohorte 3 (n= 188) C: OR= 1.92 (1.08–2.12) $p= 0.008$ AC: OR=1.4 (1.3–2.1) $p=0.3$ CC: OR= 6.9 (1.6–25.6) $p=0.004$</p>
Ali <i>et al.</i> , 2018 ³³	120 pacientes con DM2, divididos en 3 grupos de acuerdo con el grado de albuminuria (macroalbuminuria, microalbuminuria y normoalbuminuria). n= 40 por grupo	Casos y controles.	<p>rs5186 Alélica: Normoalbuminuria (controles: n=40): A: 95%, C: 5% Microalbuminuria: (casos: n=40): A: 86.25%, C:13.75 Macroalbuminuria: (casos: n=40): A: 87.5%, C: 12.5%</p> <p>Genotípica: Normoalbuminuria (controles: n=40): AA: 90%, AC:10%, CC: 0% Microalbuminuria (casos: n=40): AA: 72.5%, AC:27.5%, CC: 0% Macroalbuminuria (casos: n=40): AA: 75%, AC: 25%, CC: 0%</p>	<p>Alélica: Microalbuminuria vs Normoalbuminuria: OR= 3.02 (0.92-9.95) $p=0.05$ Macroalbuminuria vs Normoalbuminuria: OR= 2.7 (0.81-9.04) $p=0.08$ Microalbuminuria vs Macroalbuminuria: OR= 0.89 (0.35-2.24) $p=0.5$</p> <p>Genotípica: Microalbuminuria vs Normoalbuminuria: OR= 3.41 (1.03-11.86) $p=0.04$ Macroalbuminuria vs Normoalbuminuria: OR= 3.01 (0.85-10.54) $p=0.07$ Microalbuminuria vs macroalbuminuria: OR= 1.13 (0.41-3.08) $p=0.5$</p> <p>Alelo C: OR = 2.8 (0.95-8.67) $p=0.038$</p>
Moradi <i>et al.</i> , 2015 ³⁴	135 pacientes con DM2; divididos en grupos: microalbuminuria (n=46); macroalbuminuria (n=48); y normoalbuminuria (n=41) y 98 controles sanos.	Casos y controles	<p>rs5186 Alélica: DM2 y microalbuminuria: A: 90%, C:10% DM2 y macroalbuminuria: A: 83.5%, C:16.5% DM2 y normoalbuminuria: A: 84.1%, C:15.9% Controles sanos (n=98): A: 84.7%, C:15.3%</p> <p>Genotípica: DM2 y microalbuminuria (n=46): AA:80.4%, AC:19.6%, CC:0% DM2 y macroalbuminuria (n=48): AA:70.8%, AC:25%, CC: 4.2% DM2 y normoalbuminuria (n=41): AA:68.3%, AC:31.7%, CC:0% Controles sanos (n=98): AA:73.5%, AC:22.4%, CC:4.1%</p>	<p>Controles sanos vs Casos: Controles vs microalbuminuria: AC + CC: OR= 0.67 (0.28-1.58) $p= 0.36$ Controles vs macroalbuminuria: AC + CC: OR= 1.14 (0.52-2.45) $p= 0.73$ Controles vs normoalbuminuria: AC + CC: OR=1.29 (0.58-2.85) $p= 0.53$</p> <p>DM2 Normoalbuminuria vs. Microalbuminuria AC + CC: OR= 0.52 (0.19-1.39) $p= 0.19$</p> <p>Normoalbuminuria vs. Macroalbuminuria AC + CC: OR= 0.89 (0.35-2.19) $p= 0.79$</p>

*Osawa *et al.*, 2007 Utilizan la nomenclatura para reportar los alelos de rs388915 con base a la cadena complementaria, el resto de los autores reportan los alelos de este SNP con base a la cadena codificante.

DISCUSIÓN

Esta revisión se realizó para determinar cuáles polimorfismos de los genes ELMO1 y AGTR1 se asocian con ERD en pacientes con DM2, según la literatura publicada. En el caso del gen ELMO1, se analizaron un total de 12 artículos, que incluyeron sujetos entre 19 y 89 años de Irán, Irak, Egipto, Polonia, Indonesia, China, India, Malasia, Japón o Estados Unidos. Los principales polimorfismos de ELMO1 asociados a ERD fueron el rs741301, rs1345365 y rs10951509. Mientras que del gen AGTR1, se analizaron 8 artículos que incluyeron sujetos entre 19 y 75 años edad de India, Irán, Japón, Indonesia o México. Los polimorfismos del gen AGTR1 que se asociaron con ERD fueron el rs5186 y rs388915.

Gen ELMO1

rs741301. Localizado en el intrón 18, es uno de los polimorfismos más estudiados en diferentes poblaciones. Se ha encontrado asociado a mayor riesgo para el desarrollo de ERD en población de Egipto, Irak, Irán, China y Japón^{10,13,23-25}, en dichas poblaciones el alelo G se asocia a mayor riesgo, de hasta 2.3 veces, y el genotipo GG con un riesgo de 2 a 6.6 veces mayor que los portadores del alelo A (los heterocigotos AG u homocigotos AA). Sin embargo, en poblaciones como en la etnia de indígenas americanos de Arizona²⁶, o en población de Polonia⁶, China²⁷, Indonesia²⁸ y Malasia³¹, no se ha encontrado asociación. Cabe mencionar que el tamaño de muestra en algunos de estos estudios fue relativamente pequeño, como el estudio de Kirtaniya *et al.*, 2023 que incluyó 80 pacientes con DM2 en total, 40 casos y 40 controles²⁸ y el estudio de Kwiendacz *et al.*, 2020 que incluyó 272 pacientes con DM2, 117 casos y 155 controles⁶. El estudio de Omar *et al.*, 2021, tampoco mostró asociación significativa con la ERD en pacientes con DM2, sin embargo, al realizar un análisis de regresión logística univariado comparando pacientes con y sin ERD contra controles sanos, se encontró un riesgo de hasta 6 veces mayor en los portadores del genotipo GG, considerándose como un factor de riesgo independiente¹⁵.

Esta discordancia en los hallazgos entre las diferentes poblaciones puede sugerir que las asociaciones no solo dependen de factores genéticos, sino de sus interacciones entre genes, de la complejidad de la vía del gen ELMO1 en el desarrollo de ERD, así como de otras variables biológicas y ambientales. Entre estos últimos, el etilismo, el tabaquismo y el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son factores de riesgo modificables³⁷⁻⁴⁰, cuyo papel no es considerado en todos los estudios y que podrían ejercer un efecto sinérgico gen-ambiente para el riesgo de ERD²⁵. Por ejemplo, en China, Hou *et al.*, 2019 encontraron que portadores del alelo G (GG/AG) comparados con pacientes homocigotos AA, el etilismo positivo incrementaba aún más el riesgo de desarrollar ERD²⁵.

Es importante también considerar el papel de los nuevos fármacos nefroprotectores que podrían retardar el daño y la progresión de la ERD, como los inhibidores de la Enzima Convertidor Angiotensina (IECA), antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA II), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)⁴¹⁻⁴⁴, cuyo papel tampoco ha sido considerado en la mayoría en los estudios.

rs1345365. Este polimorfismo localizado en el intrón 13, también ha sido estudiado en diferentes poblaciones, en indígenas americanos de Arizona²⁶, afroamericanos residentes de

EUA¹¹, en población iraní²³ y china^{25,27}, con resultados inconsistentes. En China, Yang *et al.*, 2020 reportaron, mayor riesgo de ERD en los portadores del alelo G (alelo menor) aunque no permaneció al ajustarse por factores de confusión; sin embargo, el genotipo GG+AG (modelo dominante) fue más prevalente en el grupo con ERD, incluso después de ajustar el modelo por edad, género, IMC, duración de DM2, historia familiar de DM2 y niveles de HbA1c, lo que sugiere que el alelo G podría jugar un papel independiente en el desarrollo de la ERD²⁷. Esto contrasta con los reportes de Hou *et al.*, 2019 y Mehrabzadeh *et al.*, 2015, en población china²⁵ e iraní²³, respectivamente, en donde no encontraron asociaciones significativas de las frecuencias alélicas y genotípicas con la ERD. Una limitación del estudio iraní es que el número de sujetos fue relativamente pequeño, ya que incluyeron 300 sujetos, 100 controles enfermos, 100 controles sanos y 100 casos con ERD. Es importante resaltar que el alelo de riesgo asociado a la ERD tampoco es el mismo en las diferentes poblaciones de estudio e incluso las proporciones de los alelos pueden encontrarse invertidas, como se observa en el estudio con indígenas americanos de Hanson *et al.*, 2010, en el que el alelo A (alelo mayor) incrementa 2.4 veces el riesgo para el desarrollo de esta nefropatía²⁶. Mientras que, en población afroamericana de EUA, el alelo A se encontró en menor proporción y confirió menor riesgo para ERD¹¹.

rs10951509. Este polimorfismo se localiza en el intrón 13. En población china, Yang *et al.*, 2020 reportaron un mayor riesgo para ERD en un modelo dominante; los genotipos GG+AG presentaron hasta 1.7 veces mayor riesgo después de ajustar el modelo a factores de confusión como la edad, género, IMC, duración de DM2, historia familiar de DM2 y HbA1c²⁷. Las frecuencias alélicas, así como el riesgo conferido por los alelos de este SNP también se encuentran invertidos en población afroamericana e indígenas americanos residentes de EUA como se observa con el rs1345365. En el estudio de Leak *et al.*, 2009 el alelo A (alelo menor) se asocia a un riesgo menor de ERD mientras que, en el estudio de Hanson *et al.*, 2010 se asoció al riesgo de nefropatía hasta 2.4 veces más^{11,26}.

Otros polimorfismos. El alelo menor del rs9969311, en población afroamericana de EUA se asoció con un aumento de riesgo para ERD hasta 1.3 veces más, mientras que en otros polimorfismos como rs2717972, rs1981740 y rs2058730 se asoció a menor riesgo de nefropatía¹¹. El alelo G (alelo menor) y genotipo GG de rs10255208 se asociaron a mayor riesgo para el desarrollo de ERD en población china, con 1.4 y 1.9 veces respectivamente²⁵.

Los diferentes hallazgos resaltan el papel de la susceptibilidad genética conferida por los polimorfismos en el desarrollo de ERD, ya que el locus y alelo de riesgo no son consistentes en todas las poblaciones. Se debe considerar además la posibilidad de que ELMO1 presente interacciones complejas con otras variables biológicas, debido a los diferentes mecanismos por los que se ha asociado al daño renal, así como posibles interacciones gen-gen entre los diferentes polimorfismos de ELMO^{26,28}. También es posible que puedan ocurrir diferentes patrones de asociación entre poblaciones debido al desequilibrio de ligamiento variable, que resulta en variaciones funcionales que ocurren en distintos haplotipos, el llamado fenómeno flip-flop⁴⁵. Finalmente, es probable que la combinación de exposiciones ambientales y la carga genética determinen el riesgo individual para el desarrollo y progresión de la ERD, en las diferentes poblaciones^{25,26}.

Asociación del gen ELMO1 en la patogénesis de la ERD

Aunque el papel de ELMO1 en la patogenia de la ERD no es del todo claro, diferentes autores han descrito posibles mecanismos en el desarrollo de la enfermedad. El gen ELMO1 se ha relacionado con la fibrosis renal condicionando glomeruloesclerosis diabética a través del aumento en la expresión de genes profibróticos, como el gen del crecimiento transformante β (TGF- β), de *COLA1* (que codifica para la colágena tipo 1) y fibronectina, condicionando fibrosis del tejido renal, acumulación de matriz extracelular y engrosamiento de los túbulos renales y la membrana basal glomerular, promoviendo el inicio y la progresión de la glomeruloesclerosis diabética (Figura 2a). Por otro lado, también se ha relacionado con la inhibición de la expresión de genes antifibróticos como los de la metaloproteinasa de la matriz extracelular^{10,17,18}.

Otra de las vías por las que ELMO1 se ha relacionado con la patogénesis de la ERD es a través de la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que altera la secreción de insulina estimulada por glucosa²⁸. ELMO1 también funciona como regulador de la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), aumentando la actividad del promotor de fibronectina, con la consecuente acumulación de esta, lo que agrava la lesión glomerular y el desarrollo de glomeruloesclerosis⁴⁶. Estudios en ratones sugieren también que la proteína ELMO1 juega un papel importante en la patogénesis de la proteinuria al inducir lesión en las células del epitelio glomerular¹⁸.

Sin embargo, lo anterior contrasta con hallazgos de otro estudio realizado en el pez cebra y con tejido renal de pacientes con nefropatía diabética, en donde se encontró que ELMO1 protege al glomérulo de la apoptosis y del daño inducido por la hiperglicemia, ya que la sobreexpresión de ELMO1 mostró reversibilidad tanto de las alteraciones estructurales como funcionales causadas por la hiperglicemia, en las células renales del pez cebra¹⁶. Por lo cual aún es necesario establecer con claridad el papel de ELMO1 en la patogenia de la ERD y es posible que ello pudiera ayudar a determinar las diferentes asociaciones de los polimorfismos de ELMO1 en las distintas poblaciones. Sin embargo, queda claro que los SNPs del gen ELMO1, descritos en esta revisión, alteran su expresión al encontrarse en regiones intrónicas, lo cual se ha asociado a menor o mayor riesgo para el desarrollo de ERD, mientras que en otras poblaciones no se ha demostrado asociación. Por otro lado, la complejidad y las diferentes vías por las que ELMO1 actúa es importante considerar en futuros estudios, tanto a las variables confusoras, como los niveles séricos de las proteínas ELMO1, COX-2, dedicator de la citocinesis (DOCK180) y el TGF- β 1 e investigar la interacción entre los diferentes polimorfismos de ELMO1, así como las interacciones de ELMO1 con otros genes, ya que esto puede afectar la incidencia de la ERD²⁸.

AGTR1

Los principales polimorfismos de AGTR1 asociados a ERD en la literatura revisada fueron rs5186 y rs388915.

rs5186: Este polimorfismo se ubica en el tercer exón del gen AGTR1 en la región 1166⁴⁷. El alelo mutado es el alelo menor C; el riesgo de desarrollar la enfermedad se incrementa en portadores homocigotos del alelo menor⁴⁹.

De acuerdo con lo reportado por Ahluwalia *et al.*, 2009 en población de la India, los portadores de alelo C presentan mayor riesgo de ERD. Además, los homocigotos CC presentan 6 veces

más posibilidades de presentar la enfermedad³⁰. De forma similar, en población iraní, Razi *et al.*, 2018 reportaron que el riesgo de desarrollar la enfermedad es de 1.84 veces mayor si se cuenta con al menos un alelo de riesgo³¹. En el estudio de Shah *et al.*, 2013 en pacientes originarios de la India, el genotipo CC se asoció con un riesgo aumentado de 6 veces, al compararlos con el genotipo AA³². Por el contrario, Osawa *et al.*, 2007 en Japón, y Prasad *et al.*, 2006 en India, no encontraron asociación significativa entre el polimorfismo rs5186 de AGTR1 con ERD^{35,36}.

En la investigación realizada por Contreras *et al.*, 2022 en población mexicana, el alelo C se asoció con un mayor riesgo de ERD, el cual es mayor en homocigotos (CC). Se analizaron los modelos de herencia ajustados por edad, IMC, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, cociente urinario albúmina-creatinina (CAC), reportando un riesgo de 1.89 veces mayor para el modelo dominante, mientras que para el modelo sobredominante fue de 2.01 veces mayor en población total. Sin embargo, para la población femenina en el modelo sobredominante, el riesgo aumentó a 2.54¹⁴.

Otros estudios encontraron la misma relación entre este SNP con la disminución de la TFGe en hombres; tal es el caso del estudio de Möllsten *et al.*, 2011, en la cual se determinó que el genotipo AA incrementó el riesgo de ERD en hombres, a razón de 1.27 veces. Sin embargo, en las mujeres, no hubo asociaciones significativas⁴⁸. Otros estudios sugieren una asociación distinta de acuerdo con el sexo¹⁴. Hill *et al.*, 2016 mencionan que la prevalencia de la ERC es mayor en mujeres, debido a su mayor esperanza de vida, por lo que, al ingresar una edad avanzada a las fórmulas para calcular la TFGe, se puede otorgar erróneamente un grado de ERC más severo que el real⁴⁹. Sin embargo, Carrero *et al.*, 2018 refieren que la progresión de la ERC suele ser más rápida en los hombres, debido a que estos llevan estilos de vida poco saludables; en cambio los estrógenos confieren cierta protección contra la ERC en las mujeres⁵⁰.

En Indonesia, Ali *et al.*, 2018 dividieron a su población de estudio conformada por 120 pacientes de acuerdo con el nivel de albuminuria. La nefropatía se asoció con el genotipo AC y alelo C³³. En Irán, Moradi *et al.*, 2015 clasificaron pacientes de acuerdo con el grado de albuminuria e incluyeron un grupo de individuos sanos. En su estudio, no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas³⁴. Cabe considerar que se estima que el 30% de los pacientes con DM2 con enfermedad renal no presentarán albuminuria, según lo reportado en la encuesta NHANES III⁵¹.

rs388915: El polimorfismo rs388915 se localiza en el segundo intrón del gen AGTR1, el alelo mayor es el G y el menor es A. Sin embargo, Osawa *et al.*, 2007 reportan sus resultados con base en la cadena complementaria, por lo que el alelo de riesgo reportado es el T. En su población japonesa, además se investigaron otros polimorfismos de los genes ACE, AGT y AGTR1 y concluyeron que el aumento en el número de alelos de riesgo, confiere una mayor probabilidad de desarrollar la ERD³⁶.

Asociación del polimorfismo rs5186 de AGTR1 con ERD

La asociación entre polimorfismos del gen AGTR1 con la susceptibilidad para desarrollar ERD aún no está claramente descrita. El polimorfismo más estudiado del gen AGTR1 y el más reportado en las poblaciones de esta revisión fue el rs5186. Se han propuesto diversos mecanismos que podrían estar implicados entre la interacción de este SNP y el aumento de la

susceptibilidad para ERD. El polimorfismo rs5186, se encuentra en la región 1166 del gen AGTR1⁴⁷. Este polimorfismo no está ubicado dentro de una región codificante, por lo que no se asocia a una mutación que altere la secuencia de aminoácidos⁵³.

El microARN-155 se ha relacionado con múltiples enfermedades como cáncer, asma, fibrosis quística, entre otras⁵²; sin embargo, recientemente se ha propuesto que pudiera relacionarse también con una regulación anómala del SRAA⁵² y el desarrollo de la hipertensión, por lo que podría desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la ERD. La región 1166 del polimorfismo rs5186 es reconocida por el microARN-155, el cual tiene la capacidad de experimentar un apareamiento de bases con el ARN mensajero (ARNm) del gen AGTR1⁴⁷. Cuando el alelo ancestral A está presente, la unión con el microARN-155, suprime la traducción del ARNm del gen AGTR1. Sin embargo, cuando se presenta el alelo mutado C, esta supresión del ARNm no se lleva a cabo, por lo que no se afecta la expresión de la proteína AGTR1. De esta manera se plantea que el microARN-155 podría regular la expresión de las proteínas traducidas del gen AGTR1^{53,54}. El gen AGTR1 codifica para la proteína del receptor AT1, por lo que una cantidad elevada de estas conducirá a una mayor activación del SRAA, y la Ang II se unirá más fácilmente al receptor AT1⁵⁴. Es importante realizar más estudios para dilucidar por completo el mecanismo molecular del microARN-55 y evaluar si hay relación con el desarrollo de la ERD.

Otros autores mencionan que este SNP podría estar relacionado con inestabilidad en la transcripción, lo que conduciría una expresión alterada del receptor AT1, con activación excesiva del SRAA a nivel renal, incrementando los efectos de la Ang II sobre este órgano⁵⁵. Estos efectos abarcan la proliferación de las células mesangiales y la vasoconstricción de las arteriolas eferentes glomerulares, provocando un aumento de la presión intraglomerular. Además, la Ang II posee efectos no hemodinámicos como inducir la proliferación celular, fibrosis e inflamación^{55,56}. La hipertensión capilar glomerular, inducida por la acción de la Ang II, provoca distensión mecánica de los capilares glomerulares y posteriormente lesión en los podocitos⁵⁷. Además, la Ang II promueve la producción de moléculas de adhesión y la desregulación en la síntesis y degradación de matriz extracelular, cambios estructurales, que con la cronicidad conllevan a esclerosis glomerular⁵⁸.

Finalmente, la pérdida de podocitos, junto con la hipertensión glomerular y el daño endotelial, dañan la arquitectura de la membrana basal glomerular (MBG) favoreciendo la proteinuria⁵⁹ (Figura 2b).

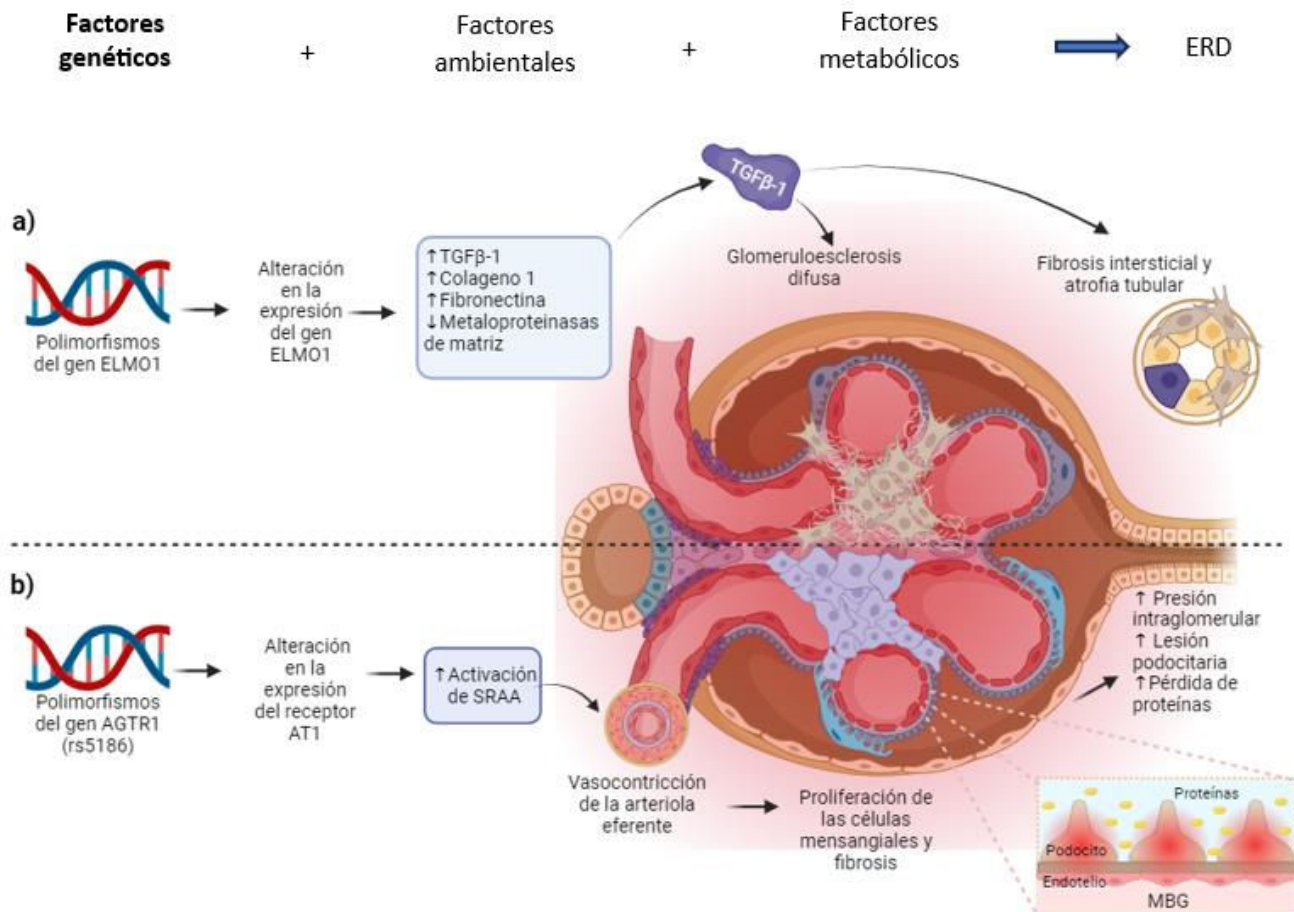


Figura 2: Mecanismos de acción de los genes ELMO1 y AGTR en la génesis de la ERD. a) Mecanismo de los polimorfismos del gen ELMO1. Los polimorfismos de ELMO1 alteran la expresión del gen ELMO1 y favorecen el desarrollo de fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis difusa a través del incremento en la expresión de genes profibróticos e inhibición de genes antifibróticos. b) Mecanismo del polimorfismo rs5186 del gen AGTR1. El polimorfismo favorece la inestabilidad en la transcripción del gen AGTR1 favoreciendo la expresión alterada del receptor AT1, que ocasiona una activación persistente del SRAA, caracterizada por un aumento de la presión intraglomerular y la lesión y pérdida de podocitos, dañando la arquitectura de la MBG favoreciendo la proteinuria. TGFβ-1: factor de crecimiento transformante beta 1. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona. MBG: membrana basal glomerular. "Creado en BioRender.com".

CONCLUSIONES

Los principales polimorfismos asociados al desarrollo de la ERD fueron para el caso del gen ELMO1, los rs741301, rs1345365 y rs10951509 y para el gen AGTR1, el más reportado fue el rs5186.

La identificación de las asociaciones de polimorfismos genéticos y ERD podría ser de utilidad para la detección temprana de población con DM2 con mayor riesgo de desarrollar ERD y para encontrar marcadores tempranos de daño renal en estos pacientes.

La susceptibilidad genética de ciertas poblaciones mediada por los polimorfismos confiere cierto riesgo para desarrollar ERD, sin embargo, no es el único factor que interviene en la fisiopatología de esta enfermedad.

Conceptos clave

- La susceptibilidad genética que confieren los polimorfismos puede considerarse un factor de riesgo para desarrollar ciertas enfermedades en poblaciones determinadas. Sin embargo, la susceptibilidad genética no es el único factor que participa en el desarrollo de estas enfermedades.
- Los alelos de los principales polimorfismos de ELMO1 asociados a mayor riesgo de ERD fueron rs741301-G, rs1345365-G y rs10951509-G en población de Egipto, Irán, Irak, China y Japón.^{10,13,23–25,27}
- Los principales polimorfismos del gen AGTR1 que se relacionaron con riesgo para ERD incluyen al rs5186-C en población de la India, Irán, Indonesia y México, mientras que en población japonesa fue el rs388915-C.^{15, 32-38}
- Los polimorfismos de ELMO 1 contribuyen al desarrollo de fibrosis intersticial, atrofia tubular y finalmente, glomeruloesclerosis difusa por medio de la expresión de genes profibróticos e inhibición de genes anti fibróticos.
- Los polimorfismos de AGTR1 causan inestabilidad del receptor AT1 provocando activación persistente del SRAA a nivel local, condicionando finalmente daño a la MBG.
- Se espera que, en el futuro, los polimorfismos genéticos pudieran usarse como marcadores de riesgo temprano y detectar a la población con DM2 más susceptible a desarrollar ERD.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *CJASN*. 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116
2. Boer IH de, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2020;98(4):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
3. Provenzano M, Maritati F, Abenavoli C, et al. Precision Nephrology in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *IJMS*. 2022;23(10):5719. doi:10.3390/ijms23105719
4. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-2883. doi:10.2337/dc14-1296
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement_1):S191-S202. doi:10.2337/dc23-S011

6. Kwiendacz H, Nabrdalik K, Adamczyk P, 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. *Endokrynologia Polska*. 2020;71(1):66-72. doi:10.5603/EP.a2019.0066
7. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian XJ, Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Molecular Metabolism*. 2019;30:250-263. doi:10.1016/j.molmet.2019.10.005
8. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Bellini MI, ed. *BioMed Research International*. 2021;2021:1-17. doi:10.1155/2021/1497449
9. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026
10. Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, et al. Genetic variations in the gene encoding ELMO1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005;54(4):1171-1178. doi:10.2337/diabetes.54.4.1171
11. Leak TS, Perlegas PS, Smith SG, et al. Variants in intron 13 of the ELMO1 gene are associated with diabetic nephropathy in African Americans. *Ann Hum Genet*. 2009;73(2):152-159. doi:10.1111/j.1469-1809.2008.00498.x
12. Rizvi S. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. *WJD*. 2014;5(6):809. doi:10.4239/wjd.v5.i6.809
13. 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*. 2020;36(5). doi:10.1002/dmrr.3299
14. Contreras Figueroa MA, Mendoza Lujambio I, Alvarado Gutiérrez T, 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*. doi:10.1016/j.nefro.2022.06.007
15. Omar TA, Zewain SK, Ghonaim MM, Refaat KA, Abou-Elela DH. Role of engulfment and cell motility 1 (ELMO1) gene polymorphism in development of diabetic kidney disease. *Egypt J Med Hum Genet*. 2021;22(1):49. doi:10.1186/s43042-021-00167-8
16. Sharma KR, Heckler K, Stoll SJ, et al. ELMO1 protects renal structure and ultrafiltration in kidney development and under diabetic conditions. *Sci Rep*. 2016;6(1):37172. doi:10.1038/srep37172
17. Shimazaki A, Tanaka Y, Shinosaki T, et al. ELMO1 increases expression of extracellular matrix proteins and inhibits cell adhesion to ECMs. *Kidney International*. 2006;70(10):1769-1776. doi:10.1038/sj.ki.5001939
18. Hathaway CK, Chang AS, Grant R, et al. High Elmo1 expression aggravates and low Elmo1 expression prevents diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(8):2218-2222. doi:10.1073/pnas.1600511113
19. Santeliz Contra H, Romano Estrada L, González Chávez A, Hernández y Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol*. 2008;19(1):21-29.
20. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):15018. doi:10.1038/nrdp.2015.18

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Published online March 29, 2021:n71. doi:10.1136/bmj.n71
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X
23. Mehrabzadeh M, Pasalar P, Karimi M, et al. Association between ELMO1 gene polymorphisms and diabetic nephropathy in an Iranian population. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;15(1):43. doi:10.1186/s40200-016-0265-3
24. 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. doi:10.4103/jesnt.jesnt_22_19
25. 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;11(1):97. doi:10.1186/s13098-019-0492-0
26. Hanson RL, Millis MP, Young NJ, et al. ELMO1 variants and susceptibility to diabetic nephropathy in American Indians. *Mol Genet Metab*. 2010;101(4):383-390. doi:10.1016/j.ymgme.2010.08.014
27. Yang J -F., Xiong X -F., Xiao Y, et al. The single nucleotide polymorphism rs11643718 in *SLC12A3* is associated with the development of diabetic kidney disease in Chinese people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(11):1879-1889. doi:10.1111/dme.14364
28. 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;7(1):47. doi:10.21705/mcbs.v7i1.297
29. Yahya MJ, Ismail PB, Nordin NB, et al. Association of CCL2, CCR5, ELMO1, and IL8 Polymorphism with Diabetic Nephropathy in Malaysian Type 2 Diabetic Patients. *International Journal of Chronic Diseases*. 2019;2019:1-13. doi:10.1155/2019/2053015
30. Ahluwalia TS, Ahuja M, Rai TS, et al. ACE Variants Interact with the RAS Pathway to Confer Risk and Protection against Type 2 Diabetic Nephropathy. *DNA and Cell Biology*. 2009;28(3):141-150. doi:10.1089/dna.2008.0810
31. Razi F, Daneshpour MS, Karimoei M, et al. AGTR1 rs5186 variants in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *Meta Gene*. 2018;15:50-54. doi:10.1016/j.mgene.2017.11.001
32. Shah VN, Cheema BS, Sharma R, et al. ACAC β gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;372(1-2):191-198. doi:10.1007/s11010-012-1460-2
33. Ali Z, Kusriani I, Shahab A, Saleh I. Association between A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor Gene and Type-2 Diabetic Nephropathy in an Indonesian Malay Population. *Acta Med Indones*. 2018;50(4).
34. Moradi M. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Nephropathol*. 2015 Jul;4(3):69-76. doi:10.12860/jnp.2015.14

35. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KP, et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7(1):42. doi:10.1186/1471-2350-7-42
36. Osawa N, Koya D, Araki S ichi, et al. Combinational effect of genes for the renin–angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy. *J Hum Genet*. 2007;52(2):143-151. doi:10.1007/s10038-006-0090-5
37. Jaimes EA, Zhou MS, Siddiqui M, et al. Nicotine, smoking, podocytes, and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(3):F442-F453. doi:10.1152/ajprenal.00194.2020
38. Gündoğdu Y, Anaforoğlu İ. Effects of Smoking on Diabetic Nephropathy. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022;3:826383. doi:10.3389/fcdhc.2022.826383
39. 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 Network Open*. 2019;2(2):e187896. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7896
40. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00817. doi:10.1002/prp2.817
41. Mima A. A Narrative Review of Diabetic Kidney Disease: Previous and Current Evidence-Based Therapeutic Approaches. *Adv Ther*. 2022;39(8):3488-3500. doi:10.1007/s12325-022-02223-0
42. 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;27:22-25. doi:10.1016/j.rccar.2019.12.003
43. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, 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 International*. 2020;98(3):579-589. doi:10.1016/j.kint.2020.02.041
44. Fernández-Santos CM, Cabello MIE. Guía Práctica de uso de los iSGLT2 en diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. https://www.semng.es/images/documentos/guia_uso_iSGLT2.pdf. Accedido el 10 de enero 2024
45. Lin PI, Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No Gene Is an Island: The Flip-Flop Phenomenon. *Am J Hum Genet*. 2007;80(3):531-538. doi:10.1086/512133
46. Wei L, Xiao Y, Li L, et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis*. 2018;4(4):226-237. doi:10.1159/000492633
47. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026777. doi:10.1136/bmjopen-2018-026777
48. Möllsten A, Vionnet N, Forsblom C, et al. A polymorphism in the angiotensin II type 1 receptor gene has different effects on the risk of diabetic nephropathy in men and women. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):66-70. doi:10.1016/j.ymgme.2011.01.004
49. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765

50. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-164. doi:10.1038/nrneph.2017.181
51. Górriz Teruel JL, Terrádez L. Clínica y Anatomía Patológica de la Nefropatía Diabética. Nefrología al día. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-clinica-y-anatomia-patologica-de-la-nefropatia-diabetica-372>. Actualizado 01 de mayo 2021. Accedido 17 diciembre 2023
52. Papadopoulos KI, Papadopoulou A, Aw TC. MicroRNA-155 mediates endogenous angiotensin II type 1 receptor regulation: implications for innovative type 2 diabetes mellitus management. *World J Diabetes*. 2023;14(9):1334-1340. doi:10.4239/wjd.v14.i9.1334
53. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay Between miR-155, AT1R A1166C Polymorphism, and AT1R Expression in Young Untreated Hypertensives. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):241-246. doi:10.1038/ajh.2010.211
54. Shoily 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;11(1):7504. doi:10.1038/s41598-021-86801-2
55. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(1):63-69. doi:10.1161/01.HYP.24.1.63
56. Soler Romeo MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica*. 2008;131(6):230-236. doi:10.1157/13124619
57. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain11See Editorial by Kriz, p. 333. *Kidney International*. 2004;65(1):30-39. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00362.x
58. Navarro González J, Mora-Fernández C, Macía Heras M, Martínez-Castelao A, Górriz Teruel JL, de Alvaro Moreno F. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Rev Nefrología*. 2008;1(1):1-55. <https://www.revistanefrologia.com/es-fisiopatologia-nefropatia-diabetica-articulo-X1888970008000118>. Accedido el 30 de enero 2024
59. Meza Letelier CE, San Martín Ojeda CA, Ruiz Provoste JJ, Frugone Zaror CJ. Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*. 2017;17(01):e6839-e6839. doi:10.5867/medwave.2017.01.6839