



## BIOMARCADORES TEMPRANOS EN NEFROPATÍA DIABÉTICA

### EARLY BIOMARKER IN DIABETIC NEPHROPATHY

Dra. Milenca Valentina Henao Sanjinés <sup>1</sup>, Dr. Guillermo Urquiza Ayala <sup>2</sup>

#### RESUMEN

La enfermedad renal diabética es una patología de presentación frecuente y una costosa complicación de la diabetes. Se considera una de las principales causas de insuficiencia renal e ingreso a Terapia de Reemplazo renal. En la práctica clínica, la enfermedad renal diabética se diagnostica por albuminuria, una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), o ambos. Actualmente existe la posibilidad de detectar varios marcadores tempranos, como el CKD273, el mismo que se asoció con un mayor riesgo de progresión a microalbuminuria, siendo una alerta temprana de presentación de nefropatía diabética, varios años antes de su presentación.

**Palabras clave:** Biomarcador; nefropatía diabética, microalbuminuria

#### SUMMARY

*Diabetic kidney disease is a common presenting condition and a costly complication of diabetes. It is considered one of the main causes of renal failure and admission to renal replacement therapy. In clinical practice, diabetic kidney disease is diagnosed by albuminuria, a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR), or both. Currently, there is the possibility of detecting early markers such as CKD273, which was associated with an increased risk of progression to microalbuminuria, being an early warning of the presentation of diabetic nephropathy, several years before its presentation.*

**Keywords:** Biomarker; diabetic nephropathy, microalbuminuria.

#### INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología de etiología heterogénea caracterizada por hiperglucemia, resultante de la falta de acción de la insulina, de la secreción de insulina o de ambas y se prevé que la población con diabetes mellitus sea de unos 439 millones en todo el mundo para 2030 <sup>1</sup>.

Muchísimos estudios ya conocidos demostraron que del 25 al 40% de los pacientes con diabetes tipo 1 y del 5 al 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollaran enfermedad renal

crónica en algún momento de la evolución natural de la enfermedad. Estudios multicéntricos han demostrado que aproximadamente el 20 a 30% de las personas con diabetes tipo 1 tienen macro albuminuria después de un promedio de 5 a 10 años con diabetes y también es significativo que en aproximadamente el 20 % de los pacientes al inicio de la diabetes mellitus tipo 2 ya existe algún grado de enfermedad renal diabética <sup>2</sup>.

En la actualidad el estudio de la función renal se realiza de manera indirecta midiendo la tasa de filtración glomerular

1 Nefróloga - Hospital de Clínicas.

2 Jefe de la Unidad de Medicina del Hospital de Clínicas, La Paz, Bolivia

(TFG), el aclaramiento de creatinina, creatinina sérica y la proteinuria. La mayoría de los diagnósticos se basan en una definición clínicamente reconocida de nefropatía diabética, que requiere la detección de albuminuria o disminución de la TFG. La detección de nefropatía diabética está principalmente basada en la tasa de excreción de albúmina (AER) o la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), que refleja básicamente daño glomerular. Sin embargo, el daño tubular también puede desempeñar un papel importante en nefropatía diabética y este puede verse reflejado en los biomarcadores <sup>5</sup>.

Esta revisión se enfoca en la utilidad de algunos biomarcadores tempranos de daño renal secundario a nefropatía diabética.

### **Biomarcadores de daño renal**

La microalbuminuria es un marcador temprano de nefropatía diabética y se usa como un método rutinario para su detección, pero el daño renal podría estar presente incluso sin microalbuminuria. Hay varios biomarcadores significativos de daño y enfermedad renal que ayudan en la detección temprana de nefropatía diabética. Los biomarcadores pueden permitir un diagnóstico más temprano y por ende el establecimiento de medidas de prevención, así como tratamiento, el cual reduce la prevalencia y retrasa la progresión de la nefropatía diabética<sup>3</sup>.

Los biomarcadores tubulares, de membrana basal e intersticio, como la cistatina C. elevan sus niveles en la orina de personas con prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 y presencia de macroalbuminuria, por lo tanto, son un biomarcador temprano de nefropatía diabética. La N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG) no se puede filtrar de la sangre a través de una membrana glomerular intacta debido a su alto peso molecular. Su actividad detectada en la orina puede reflejar un signo temprano de trastorno renal, recientemente se demostró que el nivel de NAG en orina en el grupo de diabéticos era más alto en los

que presentaban datos iniciales de deterioro renal. La Alfa-1-microglobulina y la transferrina en valores elevados en la orina se consideran predictores de desarrollo de macroalbuminuria<sup>4</sup>.

### **Biomarcadores actuales**

Desde hace unos años se han realizado numerosos estudios en las proteínas urinarias y las interacciones proteína-proteína en cada etapa de la nefropatía diabética para brindar una descripción general de los eventos subyacentes a la progresión de la enfermedad renal reflejada en la orina. Se han logrado identificar más de 75 proteínas urinarias excretadas de manera diferencial mediante estudios que utilizaron enfoques peptidómicos y proteómicos urinarios, pero solo una minoría de los candidatos ha sido verificado y validado como biomarcador <sup>5</sup>.

Asimismo, estudios proteómicos urinarios han demostrado asociaciones significativas de múltiples péptidos urinarios con diabetes. El clasificador CKD273 es un panel de 273 péptidos que se regulan de manera diferencial en la orina de pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con controles sanos <sup>6</sup>.

El clasificador proteómico CKD273 se asoció con un mayor riesgo de progresión a la microalbuminuria y alteración de la función renal durante una mediana de 2,5 años de seguimiento en pacientes con diabetes tipo 2 y normoalbuminuria, independiente de las características clínicas. Análisis retrospectivos previos de cortes transversales o estudios longitudinales, que no aplicaron protocolos estandarizados de recogida, almacenamiento, transporte o análisis de muestras, mostraron que una puntuación alta de CKD273 se asoció con la progresión de la enfermedad renal en personas con y sin diabetes tipo 1 o tipo 2. Hallazgos de estudios previos han sugerido que un aumento en la puntuación de riesgo de CDK273 precede al desarrollo de un aumento de la albuminuria dentro 3-5 años <sup>7</sup>.

## Conclusiones

La diabetes mellitus es una patología prevalente que a nivel mundial causa enfermedad renal crónica, lo que ha llevado a que hace que la evaluación de la función renal y el diagnóstico precoz de daño glomerular y lesión tubular es una tarea crucial en el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. La microalbuminuria ha sido considerada como el marcador más temprano del desarrollo nefropatía diabética y a menudo se asocia con establecido importante daño glomerular. Existe el concepto del «punto ciego»

en la enfermedad renal crónica, en el cual inicialmente el clínico no evaluar la lesión renal, puesto que esta aún no se evidencia a través de los niveles diagnósticos actuales. La medicina genómica, proteómica o metabolómica, permite identificar biomarcadores más precoces, para evitar de manera oportuna la progresión del daño renal en la diabetes mellitus. Inicialmente conocerlos y posteriormente aplicarlos a la práctica clínica es necesario para el manejo integral del paciente diabético y prevenir su complicación más temible, que es la nefropatía diabética<sup>8</sup>.

## REFERENCIAS

1. Zhang, Jin, Liu, Jianhua and Qin, Xiaosong .*Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2018, v. 64, n. 1, pp. 85-92*<https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.01.85>
2. Nektaria Papadopoulou-Marketou, Christina Kanaka-Gantenbein, Nikolaos Marketos, George P. Chrousos & Ioannis Papassotiiriou (2017) Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54:5, 326-342, DOI:10.1080/10408363.2017.1377682
3. N.U. Khan, J. Lin, X. Liu, et al., *Insights into predicting diabetic nephropathy using urinary biomarkers, BBA - Proteins and Proteomics (2020)*
4. Thipsawat S. *Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. Diab Vasc Dis Res. 2021 Nov Dec;18(6):14791641211058856. doi: 10.1177/14791641211058856*
5. Van JA, Scholey JW, Konvalinka A. *Insights into Diabetic Kidney Disease Using Urinary Proteomics and Bioinformatics. J Am Soc Nephrol. 2017 Apr;28(4):1050-1061.*
6. Currie, G.E., von Scholten, B.J., Mary, S. et al. *Urinary proteomics for prediction of mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Cardiovasc Diabetol 17, 50 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0697-9>*
7. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJ et al .*PRIORITY investigators. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Apr;8(4):301-312.*
8. *Biomarcadores en enfermedad renal diabética:10 respuestas que un nefrólogo debe conocer . Fernández-Fernández B, Ortiz A.IIS-Fundación Jiménez Díaz. Departamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid Red de Investigación Renal (REDINREN). Instituto Carlos III-FEDER. Madrid NefroPlus 2020;12(1):1-7*