



*Marcadores bioquímicos para detección temprana de lesión renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

*Biochemical markers for early detection of kidney injury in patients with type 2 diabetes mellitus*

*Marcadores bioquímicos para detecção precoce de lesão renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2*

Karla María Silva Suscal <sup>I</sup>

[karla.silva.18@est.ucacue.edu.ec](mailto:karla.silva.18@est.ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/000-0002-3250-1366>

Karla Aspiazu Himostroza <sup>II</sup>

[kaspiazuh@ucacue.edu.ec](mailto:kaspiazuh@ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-6016-4109>

Carem Prieto Fuentemayor <sup>III</sup>

[carem.prieto@ucacue.edu.ec](mailto:carem.prieto@ucacue.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

**Correspondencia:** [karla.silva.18@est.ucacue.edu.ec](mailto:karla.silva.18@est.ucacue.edu.ec)

Ciencias de la Salud

Artículo de Revisión

\* **Recibido:** 23 de abril de 2022 \* **Aceptado:** 12 de mayo de 2022 \* **Publicado:** 22 de junio de 2022

- I. Bioquímica farmacéutica, Estudiante de la Universidad Católica de Cuenca, Programa de Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, Azuay, Ecuador.
- II. Especialista en Inmunología, Médico Cirujano, Docente Universidad Católica de Cuenca, Azuay, Ecuador.
- III. Doctora en Ciencias de la Salud, Docente Universidad Católica de Cuenca. Azuay, Ecuador.

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 constituye un problema de salud pública, que por su prevalencia se convierte en una enfermedad pandémica, que acarrea varias complicaciones como; ceguera, insuficiencia cardiaca, derrame cerebral, y la insuficiencia renal. La información que se dispone sobre la diabetes en relación con el manejo clínico y la detección temprana de lesión renal no se precisa en la actualidad. Por tal razón, el objetivo fundamental de esta investigación es analizar los marcadores bioquímicos de lesión renal para una detección precoz del deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con el fin de realizar intervenciones más oportunas que mejoren el curso clínico de la enfermedad. Se realizó una revisión sistemática en las bases: Science Direct, Scielo y Pubmed; utilizando los descriptores: “marcadores de daño renal “nefropatía diabética” y “Diabetes”. La búsqueda se restringió a artículos originales de texto completo en español, inglés y portugués, entre 2010 y 2021. Se identificaron 2011 artículos, luego de aplicar las fases de análisis, se seleccionaron 16 artículos para la revisión, cada uno con su marcador específico para la población estudiada y su respectiva curva ROC. Se concluyó que los marcadores estudiados proporcionan resultados prometedores para el diagnóstico temprano del desarrollo de la nefropatía diabética, ya que por la medida del grado de daño renal se correlaciona de manera significativa con la albuminuria y la tasa de filtrado glomerular, siendo buenos predictores de enfermedades y complicaciones renales futuras.

**Palabras Clave:** Marcadores; insuficiencia renal; diabetes; nefropatía diabética.

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a public health problem, which due to its prevalence becomes a pandemic disease, which leads to several complications such as; blindness, heart failure, stroke, and kidney failure. The information that is available on diabetes in relation to clinical management and early detection of kidney injury is currently not accurate. Therefore, the fundamental objective of this research is to analyze the biochemical markers of kidney injury for early detection of impaired kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus, in order to carry out more timely interventions that improve the clinical course of the disease. A systematic review was carried out in the bases: Science Direct, Scielo and PubMed; using the descriptors: “renal damage markers “diabetic nephropathy” and “Diabetes”. The search was restricted to original full-text articles in Spanish, English and Portuguese, between 2010 and 2021. 2011 articles were identified, after

applying the analysis phases, 16 articles were selected for the review, each with its specific marker for the population studied and its respective ROC curve. It was concluded that the reliable markers studied have promising results for the early diagnosis of the development of diabetic nephropathy, since by measuring the degree of kidney damage it correlates significantly with albuminuria and the glomerular filtration rate, being good predictors of diseases. and future kidney complications.

Keywords: Markers; renal insufficiency; diabetes; diabetic nephropathy.

**Keywords:** Marcadores; insuficiencia renal; diabetes; nefropatía diabética.

## Resumo

O diabetes mellitus tipo 2 é um problema de saúde pública, que devido a sua prevalência torna-se uma doença pandêmica, o que acarreta diversas complicações como; cegueira, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e insuficiência renal. As informações disponíveis sobre diabetes em relação ao manejo clínico e detecção precoce da lesão renal não são precisas atualmente. Por tal razón, el objetivo fundamental de esta investigación es analizar los marcadores bioquímicos de lesión renal para una detección precoz del deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con el fin de realizar intervenciones más oportunas que mejoren el curso clínico de a doença. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases: Science Direct, Scielo e Pubmed; utilizando os descritores: “marcadores de dano renal “nefropatia diabética” e “Diabetes”. A busca foi restrita a artigos originais em texto completo em espanhol, inglês e português, entre 2010 e 2021. Foram identificados 2011 artigos, após a aplicação das fases de análise, 16 artigos foram selecionados para a revisão, cada um com seu marcador específico para a população estudada e sua respectiva curva ROC. Concluiu-se que os marcadores estudados fornecem resultados promissores para o diagnóstico precoce do desenvolvimento da nefropatia diabética, pois ao medir o grau de lesão renal correlaciona-se significativamente com a albuminúria e a taxa de filtração glomerular, sendo bons preditores de doenças e complicações renais futuras.

**Palavras-chave:** Marcadores; insuficiência renal; diabetes; nefropatia diabética.

## Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Se considera una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) más importantes según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(1).

Las personas diabéticas son mayoritariamente diagnosticadas con Diabetes Mellitus tipo II, que, se asocia a factores, como el exceso de peso y a la falta de actividad física. Claramente representa un problema de salud pública con prevalencia entre 4,7% y 8,5% a nivel mundial. Se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos; por lo que se considera la principal causa de mortalidad en el mundo (2).

Dicha enfermedad multisistémica, afecta directamente al riñón de forma crónica e irreversible. La población adulta se ve afectada en un 10%, siendo 25 veces el riesgo relativo de insuficiencia renal en pacientes diabéticos y la principal etiología de enfermedad renal crónica (ERC) (3,4). La ERC es el daño estructural del riñón que es evidenciado por marcadores de daño renal. Se estratifica en cinco grados que permiten identificar a pacientes con ERC desde sus estadios más precoces (4).

La enfermedad renal está ampliamente asociada a enfermedades crónicas con altas tasas de prevalencia. En Ecuador, la mortalidad por ERC alcanza niveles entre el 6 % y 7 %, siendo el 30% de los casos de ERC por causas relacionadas a diabetes mellitus. Actualmente cada vez es mayor la necesidad de recurrir a procedimientos de diálisis y/o trasplantes renales, por lo que el identificar de manera temprana el deterioro de la función renal es crucial en los pacientes diabéticos (5).

En este contexto resulta de gran relevancia identificar los marcadores bioquímicos que sirvan para diagnosticar la aparición de enfermedad renal crónica en el paciente diabético ya que es uno de los campos de investigación de gran importancia. Además de poder centrarse en dar un valor añadido al abordaje de la enfermedad renal, ya que actualmente no se precisa un enfoque prioritario del manejo de la enfermedad en una actitud preventiva que ayude y mejore la calidad de vida de estos pacientes (6).

Estudios muestran marcadores bioquímicos clásicos y nuevos de detección temprana de la enfermedad renal, en la que destaca el trabajo del perfilado proteómico de la autora Niewczas. Se evalúa 17 proteínas inflamatorias en pacientes diabéticos, donde el 35% de estos marcadores son interleucinas, siendo relevantes en el diagnóstico, predicción y progresión de la enfermedad renal (ER) (7).

Por otra parte, un estudio retrospectivo demuestra que la micro albuminuria en pacientes diabéticos actúa como marcador predictivo de ER y sus complicaciones, además de que se correlaciona con el tiempo de evolución y el control metabólico del paciente (8). En Manta, Ecuador, voluntarios de la Asociación de Diabéticos proponen el uso de la Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes diabéticos tipo 2 (9). La Cistatina C en los últimos años se ha manifestado como un marcador sensible y superior a la creatinina, por lo que el estudio de Arrazola indica que la Cistatina C es útil y eficaz como marcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, aun cuando pudiese existir comorbilidades y complicaciones de la diabetes (10).

Otros marcadores como la Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilo (NGAL), determinan la detección renal subclínica, KIM 1 y IGFBP7 demuestran ser biomarcadores tempranos de lesión renal, teniendo potencial en la predicción del resultado renal a largo plazo siendo preferidos en aplicación clínica y en procesos crónicos (11–13).

Si bien es cierto, los marcadores convencionales séricos y urinarios como; creatinina, urea, albúmina, entre otros que están actualmente en uso han demostrado que no son sensibles ni específicos para la detección temprana de daño renal. Se necesita consensuar métodos y parámetros de intervención que permitan reducir las fatales consecuencias que la insuficiencia renal crónica (IRC) pueda tener sobre los pacientes diabéticos (14).

Por esta razón la pregunta de investigación es: ¿Cuáles son los biomarcadores que permiten una detección temprana de daño renal y son capaces de ofrecer un diagnóstico precoz en pacientes diabéticos?

Esta revisión tiene como objetivo analizar los marcadores bioquímicos de lesión renal para una detección precoz del deterioro de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con el fin de realizar intervenciones más oportunas que mejoren el curso clínico de esta enfermedad.

## **Método**

### **Criterios de selección**

Se realizó una revisión sistemática documental, para lo cual se recopilaron en las bases digitales: PubMed, ScieLO, Science Direct, eligiendo artículos originales, que informaron sobre los marcadores bioquímicos para detección temprana de lesión renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Esta revisión sistemática se realizó, planificó y se informó de conformidad con los estándares de calidad para revisiones sistemáticas. Para formular la pregunta de investigación se utilizó la estrategia PICO. Para la inclusión y exclusión, los estudios fueron evaluados con el método PRISMA, mediante un flujograma que presenta la identificación, cribado, elegibilidad, y selección de cada uno (15).

### **Estrategia de búsqueda**

La estrategia de búsqueda se limitó para los artículos originales de texto completo en idioma español, inglés y portugués comprendido entre los años 2010 al 2021.

Los términos de búsqueda que se utilizaron en la redacción fueron verificados con los descriptores MESH y DeCS, y fueron: “biomarcadores renales” y “diabetes”, “nuevos marcadores renales” y “diabetes mellitus”, “biomarcadores de insuficiencia renal” y “diabetes”, “nefropatía diabética” y “marcadores renales” en inglés fueron “biomarkers kidney” and “diabetes”, “new kidney markers” and “diabetes mellitus”, “biomarkers of kidney failure” and “diabetes”, “kidney markers” and “nephropathy diabetic.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron trabajos con los siguientes criterios: ensayos controlados aleatorios, en personas diabéticas, tener reporte de biomarcador de daño renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se evaluaron los marcadores de “resultado de interés”: convencionales y actuales. Se tomaron en consideración estudios de diseño observacional, como transversal, de casos controlados o de cohorte a nivel mundial. Además, se incluyeron aquellos estudios con reporte del marcador su sensibilidad y efectividad de acuerdo con la detección precoz de daño renal. Se excluyeron los artículos realizados en personas no diabéticas o con diabetes tipo 1, estudios en cualquier otro idioma que no sea español, inglés o portugués y artículos de revisión sistemática, narrativa o meta análisis.

## **Extracción y análisis de datos**

Los artículos seleccionados se identificaron mediante el análisis de los títulos, año, resúmenes, discusión y conclusiones. Los estudios elegibles se evaluaron de acuerdo con: el número de participantes, el diseño del estudio, edad, el grado de daño renal, la sensibilidad y efectividad del marcador renal.

Los biomarcadores registrados se estandarizaron según los resultados de estudios de manera comparativa reflejando el reporte del biomarcador, el grado de daño renal, la sensibilidad y efectividad del biomarcador en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## **Evaluación de calidad de los artículos**

Los estudios fueron evaluados con la utilización de la herramienta Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2 (QUADAS-2), para evaluar el estándar y riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas de estudios de precisión diagnóstica. La misma consta de cuatro dominios a evaluarse, partiendo de preguntas que permiten al revisor evaluar si existe riesgo de sesgo con respecto a cada uno de los dominios, así mismo medir la aplicabilidad del estudio (16).

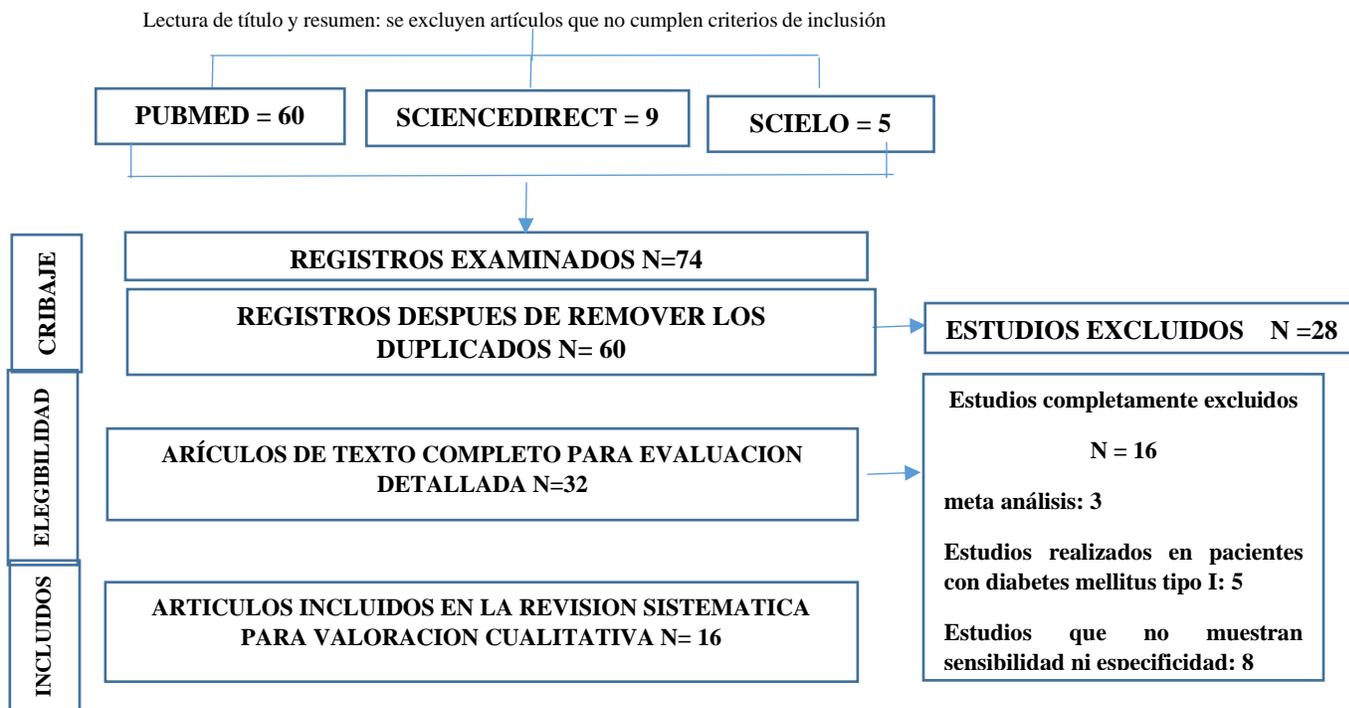
## **Resultados**

Para evaluar los biomarcadores de progresión renal en la población con diabetes mellitus tipo 2, mostrar sus limitaciones, el grado de daño renal, la sensibilidad y especificidad de la utilidad diagnóstica, se usaron términos generales y amplios de búsqueda (biomarcadores renales, biomarcadores y nefropatía diabética). Se localizaron 2011 artículos que fueron evaluados. Al revisar los títulos y resúmenes, seleccionamos 74 artículos, se eliminaron los duplicados, obteniendo 60 para el análisis. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se asignaron 32 artículos para revisión detallada del texto completo, seleccionando 16 artículos para la extracción y análisis de datos. Ver

**Figura 1.-** Diagrama de flujo de la revisión sistemática de la literatura según PRISMA.

**TOTAL DE ARTÍCULOS ENCONTRADOS MEDIANTE  
BUSQUEDA DE BASES DE DATOS= 2011**





Las características principales de los artículos incluidos en esta revisión se muestran en la **Tabla 1**. Se detallan las principales variables dependientes de los resultados de la investigación en forma de biomarcadores de daño renal en suero, plasma u orina y se presentan en orden descendente según el grado de daño renal, sensibilidad y especificidad.

El mayor número de publicaciones halladas provienen de Europa (17–21) y Estados Unidos (22,23), países de Oceanía (24,25), África (26–28) y Asia (29,30) en diferentes países como Irlanda, Alemania, Reino Unido, España, aportan también importantes estudios mientras que, en América Latina se encontraron publicaciones procedentes de Brasil (31) y Cuba (32).

La muestra más pequeña fue de 48 pacientes diabéticos, mientras que la mayor fue de 432 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con edad media comprendida de 60 años (rango, 40 a 82 años). Los estudios incluidos tenían un diseño de cohorte transversal, comparativo, prospectivo y casos de control.

**Tabla 2.-** Características principales de los estudios.

TITULO	AUTOR Y AÑO	FUENTE Y LUGAR	Y	TE	TM	EDAD	LB
FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy	Tsai et al.,(24) 2020	País: Australia Base de datos Pubmed revista: international journal of medical sciences Cuartil: Q2	estudio	transver	Total: 268 pacientes DM2	La edad media de los sujetos fue de 67,1±9,8 años	plasma
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assessment of Serum and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (s-NGAL and u-NGAL) Level as a Predictive Factor of Disease Progression in Diabetic Nephropathy in Type 2 DM</li> </ul>	Najafi et al., (29) 2021	País: iran Base de datos Pubmed revista: Iranian Journal of Kidney Diseases Cuartil: Q3	estudio	transver	Total: 148 pacientes DM2	sin datos suero mostrados /orina	
Tryptophan as a surrogate marker for diabetic nephropathy	Chou et al., (25) 2018	País: Australia Base de datos Pubmed revista: Journal	estudio	transver	Total: 52 pacientes DM2	E1; 46,3 ± 10 E2; 756,5 ± 11,8, E3; 66,0 ± 15,9 E4; 71,0 ± 10,1	plasma

			of Diabetes Investigation			E5; 61,5 ± 3,7 edad media		
			Cuartil: Q1			56,4 ± 14,4 años,		
Periostin as a Tissue and Urinary Biomarker of Renal Injury in Type 2 Diabetes Mellitus	Banco Satirap oj et al.,(22) 2015	País: Estados Unidos Base de datos Pubmed revista: PLoS ONE Cuartil: Q1	estudio comparativo	Total: 358 control voluntarios sanos y pacientes diabéticos tipo 2	30	42,33 ± 5,05 Normoalbuminuria 64,61 ± 89 microalbuminuria 65,55 ± 11,36 macroalbuminuria 65,53± 10,81		orina
The Kidney Specific Protein myo-Inositol Oxygenase, a Potential Biomarker for Diabetic Nephropathy	Gao P et al.,(20) 2018	Pais: Suiza Base de datos Pubmed revista: Kidney and Blood Pressure Research Cuartil: Q2	estudio transversal	Total: 90 pacientes (DM2)	90	48,1± 1 normoalbuminuria 50,1± 7.2 microalbuminuria 49.3±6,6 macroalbuminuria 51.3±5.8		suero / orina
Novel Biomarkers Renal Progression in Type 2 Mellitus: A Prospective Cohort Study	Tubular Predictoj et al.,(27) 2016	País: Egipto Base de datos Pubmed revista: Journal of Diabetes Research Cuartil: Q2	estudio de cohorte prospectivo	Total: 303 Pacientes con DM2	303	Edad media 66.4 ± 11.4		suero / orina

Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients	Żyłka et al.,(23) 2018	País: Estados Unidos Base de datos Pubmed revista: Mediators of Inflammation Cuartil: Q2	estudio transversal	Total: 80 pacientes con DM2	uACR < 30 mg/g 59 ± 11 uACR 30-300 mg/g 67 ± 12	suero / orina
Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus	Li et al.,(28) 2019	País: Egipto Base de datos Pubmed revista:Journal of Immunology Research Cuartil: Q1	estudio transversal	Total: 432 pacientes chinos con DM2	Con Insuficiencia renal sin insuficiencia renal 66,4 ± 11,7 57,4 ± 12,1	orina, plasma y suero
Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus	Kaul et al., (30) 2018	País: india Base de datos Pubmed revista:Indian Journal of Nephrology Cuartil: Q3	estudio transversal	Total: 198 pacientes, 36 normoalbuminúricas, 59 microalbuminúricas, 49 macroalbuminúricas y 54 de control.	Edad media 18-60 años control (47,00-59.00) Normoalbuminuria (51,00-5800) microalbuminuria (9,00-1400) macroalbuminuria (11,00-114,00-17,50)	suero / orina

Assessment of Vitamin D-Binding Protein and Early Prediction of Nephropathy in Type 2 Saudi Diabetic Patients	Fawzy and Abu AlSel et al., (26) 2018	País: Egipto Base de datos Pubmed revista: Journal of Diabetes Research Cuartil: Q2	estudio transver sal	Total:160 De los cuales 120 pacientes con diabetes mellitus 2 y 40 controles sanos.	control 47.6 ± 13.6 Normo albuminuria 50.6 ± 7.8 micro albuminuria 50.4 ± 12.0 macro albuminuria 45.9 ± 6.5	suero / orina
Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease	Satirapoj et al., (21) 2018	Pais: Reino Unido Base de datos Pubmed revista: BMC Nephrologyn Cuartil: Q2	estudio de cohorte	Total = 83 pacientes con DM2	todos los pacientes 66,6 ± 9,8	los orina
Zinco-alfa2-glicoproteina (ZAG) como biomarcador precoce de nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2	Elsheikh et al.,(31) 2019	Pais: brasil Base de datos: Scielo revista:Jornal brasileiro de nefrologia Cuartil: Q3	estudio de casos y controle de s	Total: 88 pacientes con DM2	grupo control 51 ± 6,62 normoalbumimuria 51 ± 6,91 micro albuminuria 51 ± 6,29 macro albuminuria 51 ± 5,76	Plas ma y orina

Cistatina c sérica como marcador de daño renal temprano en sujetos diabéticos tipo 2	García et al.,(32) 2018	País: cuba Base de datos: Scielo revista: Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas Cuartil: Q4	estudio transver sal	Total: 48 pacientes con DM2	normo albuminuria 56,22 ± 10,8 micro albuminuria 60,58 ± 09,5	orina
YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines	Umapathy et al.,(17) 2018	País: Alemania Base de datos: Sciencedirect revista: Immunobiology Cuartil: Q2	estudio transver sal	Total: 306 sujetos en los cuales, n=142; sujetos con T2DM y DN.	controles sanos 52.59±12.9 DMT2 54.07±11.09 ND 55.47±10.92 Micro albuminuria 55.1±10.9 macro albuminuria 57.39±5.39	plasma
Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease	Hussain et al.,(18) 2020	Pais: Ireland Base de datos: Sciencedirect revista:Diabetes Research and Clinical Practice Cuartil: Q1	estudio transver sal	Total: 90 pacientes.	normoalbuminuria 56.2 ± 11.34 micro albuminuria 61.5 ± 11.00 macro albuminuria 56.2 ± 10.39	Orina

Assessment of urinary podocalyxin as an alternative marker for urinary albumin creatinine ratio in early stage of diabetic kidney disease in older patients	Xie et al.,(19) 2021	País: España Base de datos: Sciencedirect revista:Nefrologia Practice Cuartil: Q3	estudio transver sal	Total: 320 pacientes	grupo de control	Orina
					67,03 ± 1,67	normoalbuminuria
					68,86 ± 1,56	micro albuminuria
					74,08 ± 2,685	

**TE: Tipo de Estudio; TM: Tamaño de la Muestra; LB: Líquido biológico.**

Los participantes incluidos en los estudios seleccionados presentaban un grado de daño renal el cual fue medido según la evaluación de la tasa de filtrado glomerular (GFR) y la relación albumina/creatinina (UACR). Dentro de los estudios la medida del biomarcador fue la diferencia media que comparó el biomarcador en los pacientes con normo albuminuria, macro albuminuria y micro albuminuria en presencia diabetes mellitus tipo 2, además de presentar el nivel diagnóstico por la sensibilidad y especificidad de cada marcador. **La tabla 2** resume los aspectos claves de cada artículo incluido en esta revisión.

**Tabla 2.-** Biomarcador, características, grado de daño renal, sensibilidad y especificidad de los marcadores analizados.

AUTOR Y AÑO	BM	CDM	TGF	UACR	S%	E%
Tsai et al.,(24) 2020	FABP1 y FABP2	FABP1 albuminuria 27.6 (20.8-39.6) micro albuminuria 32.6 (26.2-46.6) FABP2; albuminuria 1.8 (1.2-2.4) micro albuminuria 2.0 (1.4-3.0)	normo albuminuria 82,8±19,9 72, micro albuminuria 7±18,9 , nefropatía 52,7±27,3	normo albuminuria 5.1 (1.6-13.4) micro albuminuria 63.3 (42.9-97.7) nefropatía 799.4 (432.8-1114.6)	FABP1. 75,3 % FABP2 48,2 %	FABP1. 75,6 % FABP2. 85,6 %

Najafi et al., (29) 2021	s-NGAL u-NGAL	Sin datos mostrados	Sin datos mostrados	Sin datos mostrados	s-NGAL 26% u-NGAL 60%;	s-NGAL 98% u-NGAL 79%;
Chou et al., (25) 2018	Triptófano	E1 53,1 ± 7,9 ± 9,5 E2; 51,0 ± 15,1 E3; 46,9 ± 15,1 E4; 47,1 ± 16,1 E5; 26,0 ± 1,3	Estadio 1 115 ± 19 Estadio 2 73 ± 8 Estadio 3 44 ± 8 Estadio 4 25 ± 8 Estadio 5 11 ± 2	Estadio 1; 185,5 ± 588, Estadio 2 3 735,1 ± 2282, Estadio 3 3; Estadio 4 4794,8 ± 1380 Estadio 4 Estadio 5 21.340,3 ± 1972 Estadio 5 72.600,4 ± 843,8	Triptófano 56,6%	Triptófano 87%
Banco Satirapoj et al., (22) 2015	Periostina	normo albuminuria [3,06 (IQR: 1,12, 6,77) ng/mgCr], micro albuminuria [8,71 (IQR: 5,09, 19,29) ng/mgCr] macro albuminuria [13,58 (IQR: 3,99, 16,19) ]	control 100,08 ± 12,98 Normo albuminuria 69,54 ± 22,54 micro albuminuria 69,94 ± 28,32 macro albuminuria 458,7(332.2,5 07.7)	control 4,45 (2.6,5.5) Normo albuminuria 9,15 ( 4.3,17.9) micro albuminuria 65.5(38.5,1.20 ) macro albuminuria 458,7(332.2,5 07.7)	Sensibilidad 69,3 %	Especificidad 70,0 %

				45,96				
				±29,43				
Gao P et al.,(20) 2018	mioinositol oxigenasa (MIOX)	sMiox (pg/ml) 197.8±64.0 150.1±376.4 Cr(pg/mg) 2480±45.4 654.1 ±376,6	MCD DT2 uMiox/orina MCD DT2	sanos 112,9± 11,6 normo 109,4± 11,6 micro 108,3±10,3 macro 85,3±10,4	sanos 5.2(3.7,6.3) normo 15,6(10.3,25.5 ) micro 52.5.6(31.8,79 .6) macro 52.5.6(31.8,79 .6)	sMIOX : sensibilidad ad 96,67%	sMIOX : especificidad ad 86,67 % uMIOX: especificidad ad 96,67%	
Satirapoj et al.,(27) 2016	UCCR, UANG, UKIM-1 y UNGAL ,	UCCR (mcg/gm) Disminución de la TFG < 25 % 3.01(1.04, 6.46) Disminución de la TFG ≥ 25 % 7.52(4.74,10.27) UANG (mcg/gm) Disminución de la TFG < 25 % 2.41(0.31,10.73) Disminución de la TFG ≥ 25 % 14.26(3.29,24.48) UKIM-1 (ng/gm)	Todos los pacientes 49.88 ± 29.71 Disminución de la TFG < 25 % 51.98 ± 29.36 Disminución de la TFG ≥ 25 % 33.40 ± 25.46	Todos los pacientes 887.0 ± 210.8 Disminución de la TFG < 25 % 742.6 ± 210.3 Disminución de la TFG ≥ 25 % 1885.4 ± 214	UCCR 80,5% UANG 73,2 % UKIM-1 70,7% UNGAL 68,3%	UCCR 56,9 %, UANG 63,4 %, UKIM-1 63,4%, UNGAL 51,1%.		

Disminución de la TFG <

25 %

67.5 (32.1, 132.2)

Disminución de la TFG ≥

25 %

133.1(81.9,255.6)

UNGAL (ng/gm)

Disminución de la TFG

< 25 %

751.3(413.9,1350.5)

Disminución de la TFG ≥

25 %

1058.3(702.1,1693.3)

Żyłka et al.,(23) 2018	Cistatina C sérica, sNGAL, uNGAL, uKIM-1	<b>Cistatina C sérica,</b> mg/l uACR < 30mg/g 0,86 (0,78–1,01) uACR 30-300 mg/g 1,15 (0,93–1,37) <b>sNGAL</b> uACR < 30 mg/g 53,8 (43,3–70,4) uACR 30-300 mg/g 67,2 (61,0–103,1) <b>uNGAL</b> en orina/creatinina ACR < 30 mg/g (2,97–18,84) uACR 30-300 mg/g (8,89–74,92) <b>uKIM-1</b>	Albuminuria normal/ligeramente aumentada: uACR < 30 mg/g 94(81-101) Albuminuria moderadamente aumentada: uACR 30-300 mg/g 86 (72–97)	ACR aumentó en 10 pacientes (%), con un aumento medio de 12,2 mg/g. No observamos relación entre la disminución del FGe y el aumento de la albuminuria	Cistatina C sérica, mg/lS, 68% , NGAL sérico, μ g/l 79%, NGAL en orina, μ g/l 80%, Orina KIM-1, μ g/l 79%, Transferri na en orina, mg/l 47%,	Cistatina C sérica, mg/lS, 90% , NGAL sérico, μ g/l 61%, NGAL en orina, μ g/l 61%, Orina KIM-1, μ g/l 51%, Transferri na en orina, mg/l 98%,
------------------------	--	--	--	--	--	--

	uACR < 30 mg/g 0.73(0.3 2–1.54)			IgG en orina, mg/l 74%,	IgG en orina, mg/l 93%,
	uACR 30-300 mg/g 1.26 (0.73–2.92)			Uromodulina sérica, μ g/l 95%	Uromodulina sérica, μ g/l 43%
	<b>Transferrina en orina</b>				
	uACR < 30 mg/g <2.17				
	uACR 30-300 mg/ <2.17 (<2.17–6.43)				
	<b>UIgG</b>				
	uACR < 30 mg/g <3.36				
	uACR 30-300 mg/ 5.88 (<3.36–12.60)				
	<b>Uromodilina serica</b>				
	uACR < 30 mg/g 127 (95–173)				
	uACR 30-300 mg/ 100 (58–138)				
Li et al.,(28) 2019	<b>uNGAL y RBP</b> Sin datos mostrados	Sin datos mostrados	Sin datos mostrados	uNGAL: 77,3% RBP: 59,1%	uNGAL: 54,5% RBP: 78,8%
Kaul et al., (30) 2018	<b>NGAL en suero</b> control 42,56 ng/mL (25,94-56,6) Normo albuminuria 113,62 ng/mL (88,51-135,04) micro albuminuria 263,19 ng/mL (217,26-329,06) macro albuminuria 474,88 ng/mL (434,03-49,89)	control 104,23(100, 82-107,33) Normo albuminuria 95,39 (89,58-103,54) micro	control 13,5 (9-17,25) Normo albuminuria 21(12,75-25) micro albuminuria 149)107-194) macro	uNGAL sensibilid ad 95.1% sNGAL 95.1%	uNGAL: 54,5% RBP: 78,8% uNGAL especificid ad 100% sNGAL 100%

	uNGAL	<b>NGAL en orina</b>	albuminuria	albuminuria		
	-sNGAL	control 7.90ng/mL (5.5-13,18)	Norm (80,55-98,27)	88,26 (80,55-98,27)	553(486-632)	
		albuminuria 31.25 ng/mL (22,59-55.47)	micro	macro		
		albuminuria 110.53 ng/mL (63.17-148.54)	micro	macro		
		macro albuminuria 352.93 ng/mL (166.18-410.25)	micro	macro		
Fawzy and Abu AlSel et al., (26) 2018	VDBP	control 127.7 ± 21.9	Normo	control 102.4 ± 17.6	control 16.7 ± 8.7	VDBP en orina
		albuminuria 193.1 ± 141.0	micro	albuminuria 111.2 ± 36.6	albuminuria 10.5 ± 7.8	sensibilidad del 98,8 %
		albuminuria 820.4 ± 402.8	micro	micro 107.9 ± 17.2	micro 77.5 ± 65.5	especificidad del 80,0 %
		macro albuminuria 1458.1 ± 210	micro	macro albuminuria 113.3 ± 22.9	macro albuminuria 803.5 ± 355	
Satirapoj et al., (21) 2018	UMCP-1 (Proteína quimio atrayente de monocitos-1)	Disminución de la TFG < 25% por año 1,66 [1, 2,38]	Disminución de la TFG < 25% por año 51,9 ± 27,6	Disminución de la TFG < 25% por año 49,7 [19,9, 261,3]	UMCP-1 sensibilidad 75,7 %	UMCP1 especificidad 73,9 %
		Disminución de la TFG ≥ 25% por año 3,12 [2,17, 7,97]	Disminución de la TFG ≥ 25% por año 36,4 ± 27,4	Disminución de la TFG ≥ 25% por año 673.4 [412.6, 2627.6]		

Elsheikh et al.,(31) 2019	Zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG)	ZAG urinario: (mg/g) grupo de control ± 2,41 albuminuria 36,86 ± 3,76 micro albuminuria 46,09 ± 2,31 macro albuminuria 56,73 ± 2,62 ZAG sérica: (mg/l) grupo de control 20,27 ± 1,52 normo albuminuria 24,55 ± 1,68 micro albuminuria 32,23 ± 2,11 macro albuminuria 40,82 ± 1,89	grupo de control 108,73 ± 7,11 normo albuminuria 124,09 ± 11,2 grupo 3 micro albuminuria 98,86 ± 3,85 macro albuminuria 82,36 ± 4,87	grupo de control ± 20,4 ± 5,11 normo albuminuria 20,72 ± 5,37 micro albuminuria 77,74 ± 28,93 macro albuminuria 383,55 ± 61,59	de ZAG urinario: sensibilidad ad 98,5% ZAG sérica 97 %	ZAG urinario: especificidad ad 86,4% ZAG sérica 72,7%
García et al.,(32) 2018	Cistatina c	<b>normo</b> albuminuria 0,7 ± 0,3 micro albuminuria 11,8 ± 0,7	normo albuminuria 85,2 ± 18,9 micro albuminuria 70,2 ± 25,3	Albumina de 24H normo albuminuria 11,4 ± 6,5 micro albuminuria 155,6 ± 105,6	Cistatina c sensibilidad ad (96,55 %)	Cistatina c especificidad ad (57,89 %)
Umapathy et al.,(17) 2018	YKL-40 (proteína 1)	YKL-40 sanos 2.7 (0.74-4.63) DMT2 4.0 (2.62-5.52) ND 10.2 (4.1-36.4) Micro albuminuria 7.381 (4.09-12.79) macro albuminuria 14.35 (5.1-36.36)	controles sanos 134.6 ± 15.5 DMT2 94.3 ± 14.1 ND 76.6 ± 21.4 Micro albuminuria 82.4 ± 16.6 macro	datos no mostrados	sensibilidad ad del 58,8 %	especificidad ad del 95,9 %

				albuminuria			
				71.1±23.9*			
Hussain et al.,(18)2020	<b>Galectin-3</b> (ng/ml)	normo albuminuria ± 7.15	8.3	Normo albuminuria	Normo albuminuria	<b>galectina-3</b>	<b>galectina-3</b>
	Galectin a-3 - GDF-15 (factor de diferenciación de crecimiento)	9.8 ± 7.85	8.3	84.0 ± 26.31	16.5 ± 4.52	<b>3</b> La sensibilidad ad 53%	<b>3</b> especificidad ad 97%
	<b>15 (pg/ml)</b>	15.1 ± 12.19	<b>GDF-15</b> normo	65.3 ± 27.19	142.6 ± 42.27	<b>GDF-15</b> 93%	<b>GDF-15</b> 87%
	albuminuria	750.3 ± 377.80	micro albuminuria	macro albuminuria	macro albuminuria		
		1146.4 ± 411.25	macro albuminuria	66.2 ± 28.70	330.1 ± 33.62		
	albuminuria	1289.1 ± 521.78					
Xie et al.,(19)2021		grupo de control (0.51, 1.56)	0.59	grupo control 93,32 ± 1,64	grupo control 4.57 (3.48, 5.33)		
	podocalicina	albuminuria (0.96, 2.36)	1.59	normo albuminuria 86,23 ± 6,72	albuminuria 14.33 (9.70, 20.80)	sensibilidad ad 84%	especificidad ad 91%
		albuminuria (3.71, 15.21)	8.05	micro albuminuria 82,37 ± 5,72	micro albuminuria 96.95 (80.30, 113.23)		

**BM: Biomarcador; CDM: Característica del biomarcador; TGF: taza de filtrado glomerular; UACR: relación albumina/creatinina; %S: sensibilidad; %E: especificidad.**

De los 16 artículos incluidos, uno de ellos informó sobre los marcadores FABP1 y FABP2 (24), los cuales usaron concentraciones plasmáticas para su diagnóstico, además de mostrar correlación negativa con la TFGe y la albúmina teniendo asociación significativa con la nefropatía diabética.

Otros cinco (22,26–29) estudios hicieron referencia al potencial de NGAL como biomarcador de enfermedad renal; presentaron el nivel elevado de NGAL en suero y orina en pacientes DM2, correlacionándose con la gravedad de daño renal y asociándose con valores de albumina y eGFR. El estudio (28), también mostró al marcador RBP con correlación negativa respecto a eGFR.

Dos estudios (23,27) informaron sobre el marcador KIM-1 los cuales tuvieron correlación positiva con la albuminuria, de manera consistente en pacientes con DM2. Así mismo la investigación demuestra que los marcadores tubulares de orina UCCR Y UANG fueron significativamente altos según el grado de albuminuria con una alta disminución de la TFG.

La cistatina C demostró en su estudio (32), ser medida en pacientes con DM2 con albuminuria, presentando valores significativos en comparación de los normoalbuminúricos, y mostrando bajo valor de eGFR, además el estudio (23), presento otros marcadores como IgG en orina, la transferrina, los cuales se correlacionaron con el control de la diabetes, disminución de eGFR y al aumento uACR, siendo efectivos para el diagnóstico de la evolución temprana de la enfermedad renal a diferencia de la uromodulina sérica (sUMOD) que no presenta correlación con la albumina y eGFR.

Por otra parte, los resultados de siete estudios (18–22,25,31), de diferentes biomarcadores demostraron que los niveles de triptófano, periostina, UMCP-1, mioinositol oxigenasa (MIOX), galectina-3 y GDF-15, podocalicina y ZAG se correlacionaron significativamente la gran mayoría con la disminución de la TFG y los niveles de UACR.

En cambio, dos estudios diferentes (17,26), demostraron los niveles de YKL-40. y VDBP como marcadores de aumento gradual, correlacionados de manera positiva con eGFR y como marcador temprano y bueno para la detección temprana de enfermedad renal en pacientes con DM2.

Para establecer la sensibilidad y especificidad, los estudios usaron la Curva de Características Operativas del Receptor (ROC) como herramienta. Se halló que la sensibilidad de los marcadores de detección temprana de daño renal de la mayoría de los estudios fue superior al 50%, exceptuando tres artículos (23,24,29) en los que se mostró porcentajes menores. La especificidad de los marcadores de daño renal en los artículos revisados fue superior al 50% excepto en una investigación (23).

La menor sensibilidad calculada fue de 26% encontrada en el marcador sNGAL el cual podría servir como prueba útil, no invasiva, y práctica en la evaluación de la detección renal diabética, mientras que la más alta fue del 98.80% encontrada en el marcador uVDBP que en combinación

con otros biomarcadores convencionales ayudan a la predicción temprana de nefropatía diabética. La especificidad más baja encontrada en los marcadores de daño renal fue de 43% en el marcador Uromodulina sérica, mientras que la más alta fue de 100% en el marcador de detección de daño renal uNGAL.

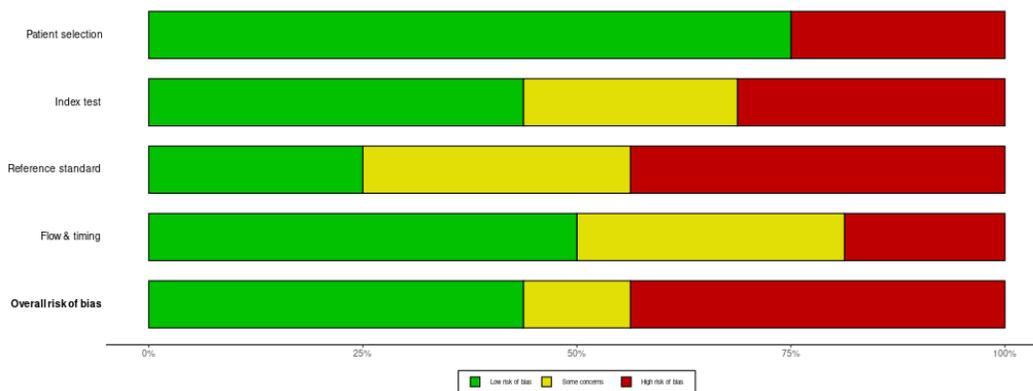
### Evaluación Quadas-2

Los resultados de la evaluación Quadas -2 de los estudios revisados se muestran en el **grafico 1**. Se evidencia que el 75 % de los estudios tuvo un riesgo de sesgo "bajo" con respecto a la selección de pacientes, El cuarenta por ciento y el cincuenta por ciento de los estudios tenían un riesgo de sesgo "poco claro" o "alto" con respecto al índice y los estándares de referencia, respectivamente. Esto se debió a la falta de información sobre el cegamiento, los umbrales y el orden en que se evaluaron. Y un cincuenta por ciento de los estudios tuvo un riesgo de sesgo "poco claro" o "alto" con respecto al flujo de pacientes.

Study	Risk of bias domains				Overall
	D1	D2	D3	D4	
STUDY 1	●	●	●	●	●
STUDY 2	●	○	●	●	●
STUDY 3	●	●	○	●	●
STUDY 4	●	●	●	●	●
STUDY 5	●	○	○	○	○
STUDY 6	●	●	●	○	●
STUDY 7	●	●	●	●	●
STUDY 8	●	●	○	●	●
STUDY 9	●	○	●	○	●
STUDY 10	●	●	●	●	●
STUDY 11	●	●	○	●	●
STUDY 12	●	●	○	●	●
STUDY 13	●	●	●	●	●
STUDY 14	●	○	●	○	○
STUDY 15	●	●	●	○	●
STUDY 16	●	●	●	●	●

Domains:  
D1: Patient selection  
D2: Index test  
D3: Reference standard  
D4: Flow & timing

Judgement  
● High  
○ Some concerns  
● Low



**Gráfico 1.-** Porcentaje de estudios con diversos grados de sesgo para cada uno de los cuatro dominios de QUADAS-2.

## Discusión

La nefropatía diabética es una de las causas principales de mortalidad y morbilidad de enfermedad renal diabética que afecta a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. Actualmente gracias a marcadores convencionales o el patrón de oro se evidencia a la relación albumina / creatinina uACR y tasa de filtración glomerular (TFG) como útiles en el diagnóstico y control de la enfermedad renal diabética (33,34).

Por lo que es necesario mencionar, que una de las principales limitantes en el diagnóstico de nefropatía diabética se presenta en la medición de uACR; afectando la detección temprana de daño renal, ya que comúnmente la micro albuminuria es medida y se produce cuando se evidencia daño glomerular y no conduce necesariamente a un deterioro renal, además se ha demostrado que pacientes diabéticos con micro albuminuria vuelven a la normo albuminuria con una reducción simultánea en la tasa de excreción de albúmina urinaria (33,35).

Sin embargo, actualmente los marcadores convencionales presentan dificultad al querer un diagnóstico preciso de fases tempranas de la enfermedad renal diabética, por lo que se precisa de nuevos biomarcadores que permitan la detección precoz de daño renal y además tengan una mejor capacidad diagnóstica, pronóstica y sean sensibles y específicos (6).

En la revisión sistemática se sintetizó y examinó los hallazgos más recientes de biomarcadores individuales, y de proteínas que favorecen, diagnostican o predicen fases tempranas de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, además de la relación que estos pueden tener con la inflamación, daño glomerular y tubular del riñón, debido a que tiene un papel importante en dicha patología.

De todos los estudios identificados de pacientes diabéticos con riesgo de enfermedad renal, se mostró marcadores relacionados al daño tubular; como FABP 1 que es una proteína que se encuentra en el citoplasma de las células del túbulo proximal de los riñones y FABP 2 que ayuda a evaluar la pérdida de integridad de la pared intestinal y la inflamación del riñón, por lo que los niveles plasmáticos elevados de estos marcadores presentaron una asociación significativa con la nefropatía diabética (24,36).

Por otro lado, se discute el potencial de la lidocaína asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) sea en suero u orina como biomarcador de la enfermedad renal diabética, ya que en pacientes con DM2 en la orina al estar elevada se relaciona con el grado de daño renal asociado a la albumina y la disminución de tasa de filtración glomerular, Li et al., (28) también habla sobre el potencial de RBP el cual se asocia con los valores de albumina y eGFR. Por lo que al igual que NGAL son biomarcadores de insuficiencia renal normoalbuminúrica en la DM2

KIM-1 en cambio como proteína de membrana tipo 1 se expresa en la membrana apical de las células del túbulo proximal. El autor Zylca et al,(23), muestra a esta proteína dentro de hallazgos con una concentración en suero significativa en pacientes con insuficiencia renal además de que la asocia significativamente con la albuminuria, indicando que KIM-1 tiene potencial para usarse como biomarcador de fase temprana de la enfermedad renal diabética.

En la misma investigación el autor habla de los marcadores conocidos como IgG y transferrina en orina, como proteínas que pueden ser diagnosticadas en pacientes normo albuminúricos con diabetes, siendo marcadores específicos de detección precoz de enfermedad renal, a su vez y con gran diferencia menciona a la proteína uromodulina que aunque se expresa en la parte proximal del túbulo renal distal, no presenta concentraciones de suero y orina en correlación con la albumina y eGFR, por lo que no lo considera un marcador efectivo en el pronóstico temprano de lesión renal. La Cistatina C se la considera marcador sensible de los cambios en la TFG para la detección del daño renal temprano en diabéticos tipo 2, demostrando que los valores medidos son significativamente mayores en grupo de pacientes con excreción de albúmina (32). Conjuntamente los biomarcadores UCCR, UANG tubulares en orina demostraron niveles altos en pacientes con progresión renal rápida al igual que los pacientes con DM2, macro albuminúricos y micro albuminúricos. Sin embargo, no hubo diferencia con el grupo de albuminuria, ya que los biomarcadores tubulares, UCCR, UANG, presentan valioso poder predictivo, además de que se correlacionaron con la disminución de la TFG y la albuminuria (27).

La periostina como marcador de daño tubular se expresa de manera prominente en las áreas túbulo intersticiales durante la lesión renal, por lo que sus niveles de orina reportados identificaron a la periostina como biomarcador renal asociado con la albuminuria y los niveles de TFG en pacientes con diabetes tipo 2, demostrando que los niveles de periostina urinaria aumenta antes del inicio de la micro albuminuria y que además juega un papel en el diagnóstico temprano de lesión tubular renal en pacientes normoalbuminúricos con diabetes tipo 2 (22).

MIOX también es una proteína considerada regulador clave de los niveles de mioinositol (MI) exclusivamente del riñón, donde se evidencia investigaciones que MIOX no solo regula el metabolismo de MI, sino que también participa en la patogenia de la lesión tubular de ND. Además, en suero y orina, la concentración de MIOX en pacientes normoalbuminúricos, microalbuminúricos y macroalbuminúricos es mayor con el aumento de UACR, por lo que se demuestra útil en el diagnóstico precoz de la ND (20).

Diferentes biomarcadores del proceso inflamatorio también se discuten en la revisión dentro de los resultados favorables de la predicción del desarrollo de la enfermedad renal diabética, UMCP-1 tiene un papel importante en el reclutamiento de macrófagos y monocitos, en pacientes con albuminuria de grado bajo o normal, presentándose como predictor de disminución de TFG al igual que el metabolito triptófano que evidencia su potencial pronóstico (21,25,37).

Los niveles de galectina-3 y GDF-15, se elevaron en pacientes con DM2 con macro albuminuria, encontrándose altos en pacientes con función renal deficiente, además de presentar correlación negativa en relación a eGFR, los marcadores demuestran ser efectivos para detección de daño renal. En pacientes con nefropatía diabética, el número absoluto de podocitos glomerulares disminuyen significativamente, esta disminución o pérdida de los podocitos es un indicador importante para evaluar el grado de daño glomerular en el riñón(19). En nuestros hallazgos se encontró que existe una buena correlación entre Podocalicina (PCX) y UACR que en comparación con el autor Shoji et al., (38), demostró que los niveles de PCX en orina estaban asociados con niveles de UACR y también aumentaron en pacientes diabéticos con niveles normales de albúmina urinaria, siendo consistente con nuestros resultados, además de que se podría usar al marcador como indicador sensible de daño renal.

Nuestros hallazgos también presentaron el valor diagnóstico de ZAG mediante la estimación de las concentraciones de orina y suero en pacientes con DM2 a partir de sus niveles de albuminuria. Por lo que el autor et al., (31) menciona que al estar ZAG urinario elevado en grupos diabéticos, se

debe a la susceptibilidad particular de los túbulos proximales renales y a las lesiones asociadas con la diabetes. A diferencia de casos prolongados de ND, la función renal se correlaciona mejor con el grado de daño tubulointersticial que con el grado de daño glomerular. Dado que el ZAG se expresa principalmente en los túbulos rectos y contorneados proximales. Por lo que las concentraciones de ZAG en orina observados son indicativos de daño tubular presente en las primeras etapas de la ND.

YKL-40 también demostró en diferentes etapas de albuminuria, su precisión diagnóstica como biomarcador para ND, donde los niveles de YKL-40 se presentaron con un aumento gradual de normo a macro albuminuria además de tener correlación positiva con eGFR, en donde Kapoula et al., (33), corrobora en su estudio que los niveles de YKL-40 se correlacionan con la relación albúmina/creatinina en orina principalmente en pacientes diabéticos.

Por último, se presenta el marcador VDBP como proteína plasmática que desempeña varias funciones fisiológicas del cuerpo como lo indica Sauriasari et al., (37) además revela que el aumento de la excreción de VDBP en la orina se asocia con disfunción tubular y demuestra que la concentración de VDBP en orina aumenta en pacientes diabéticos tipo 2, con niveles de secreción de albúmina, en comparación a el control sano. Que, al comparar con los datos de nuestra revisión, estos son similares además del aumento en la orina, las concentraciones de VDBP también aumentaron en el grupo de micro albuminuria, mostrando VDBP en orina y suero una relación significativa con la UACR (26).

Para evidenciar un mejor valor diagnóstico y pronóstico de todos los biomarcadores analizados, se utilizó la curva ROC ya que es un método estadístico que se usa para establecer una exactitud diagnóstica, utilizada con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos versus enfermos, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más test diagnósticos (39). De la información analizada se puede inferir que el biomarcador con mayor sensibilidad en el diagnóstico fue el propuesto por Fawzy, et al.,(26), para la detección precoz de daño renal en pacientes diabéticos y la mayor especificidad encontrada fue propuesta por el autor Kaul et al.,(30) para descartar la presencia de enfermedad renal diabética.

A criterio de los autores se recomienda usarse con cautela, ya que se puede observar amplias discordancias entre los valores de sensibilidad y especificidad de los marcadores de daño renal debido a ciertas características desiguales en la población, además de que sus valores no superan

los planteados por otros estudios que son de uso masivo en otros países, ya sea por costos, tecnología u otros. Cabe mencionar que la disminución de la curva ROC en varios artículos puede deberse al diseño de estudio y no directamente a una utilidad clínica deficiente del marcador en el diagnóstico.

Hubo un riesgo de sesgo "alto" o "incierto" en el 50 % de los estudios con respecto al estándar de referencia, Esto se debió a la información poco clara de los artículos. Varios estudios que evaluaron nuevos marcadores tenían falta de información sobre el cegamiento, los umbrales y el orden en que se evaluaron. Esto, sin embargo, conduce a un sesgo de selección al evaluar la capacidad diagnóstica de los biomarcadores con respecto a la detección temprana de lesión renal.

Las limitaciones principales de la revisión de los artículos incluidos fueron: tamaño pequeño de las muestras, con periodo de seguimiento corto, los resultados de un estudio a otro no siempre son similares ya que utilizan diferente metodología y procesamiento de análisis. Los factores como la etnia de la población, las condiciones de estilo de vida también deben tenerse en cuenta al presentar los resultados. Aun se sigue utilizando la eGFR, la UACR como parámetros de daño renal en los estudios presentes en pacientes diabéticos. Poca evidencia de biomarcadores con capacidad diagnóstica y pronóstica diferente a valores de eGFR y AUACR. Sin embargo, algunos de los nuevos biomarcadores presentaron mejor diagnóstico para predecir la disminución de la función renal en pacientes con DM2.

Se recomienda que en futuras investigaciones se realice una comparación entre las diferentes pruebas diagnósticas para detección temprana de lesión renal en pacientes diabéticos, especialmente en los paneles de biomarcadores ya que el estudio de la tecnología proteómica se encuentra en innovación. También se debería evaluar a los marcadores por gravedad del daño sea este causado por inflamación, daño tubular o glomerular entre poblaciones relativamente sanas y aquellas que presenten comorbilidades, para tener una mayor visión de la utilidad diagnóstica de estos marcadores. Además, se requiere profundizar los estudios en diabéticos sea tipo 1 o 2 ya que presentan factores y comorbilidades que producen importantes cambios en el metabolismo proyectando posible diagnóstico renal.

## **Conclusión**

Así mismo los nuevos biomarcadores emergentes para el diagnóstico de la enfermedad renal diabética, proporcionan resultados prometedores para el diagnóstico temprano del desarrollo de la

nefropatía diabética, ya que por la medida del grado de daño renal se correlaciona de manera significativa con la albuminuria, la tasa de filtrado glomerular o ambos. Siendo estos biomarcadores de inflamación, daño glomerular y tubular efectivos en el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad, Sin embargo, si se pueden usar como nuevos marcadores para diagnosticar y monitorear la ND. Se necesitan más estudios prospectivos que ayuden a confirmar que estos biomarcadores actúan en la identificación del pronóstico en progresión de la enfermedad renal en pacientes con DM2, independientemente de su estado de albuminuria y eGFT.

## Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. OMS :Diabetes [Internet]. [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. enero de 2013 [citado 4 de abril de 2022];36(Suppl 1):S67-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537273/>
3. Verner Codoceo R. Diabetes mellitus en el paciente con enfermedad renal avanzada. Rev Med Clin Condes [Internet]. 1 de julio de 2010 [citado 4 de abril de 2022];21(4):585-94. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diabetes-mellitus-el-paciente-con-S0716864010705745>
4. Cabrera JAC, Escalona EF. Enfermedad renal crónica presuntiva en adultos mayores. Revista Colombiana de Nefrología [Internet]. 11 de septiembre de 2019 [citado 4 de abril de 2022];6(2):138-51. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/352>
5. Ministerio de Salud Pública. Guía de Práctica Clínica (GPC). Dirección Nacional de Normalización [Internet]. Quito; Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia\\_preencion\\_diagnostico\\_tratamiento\\_enfermedad\\_renal\\_crónica\\_2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia_preencion_diagnostico_tratamiento_enfermedad_renal_crónica_2018.pdf)
6. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia? Nefrología [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2022];36(4):339-46. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-biomarcadores-lesion-renal-aguda--articulo-S0211699516300273>

7. Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, Smiles A, Md Dom ZI, Wilson JM, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med* [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2022];25(5):805-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0415-5>
8. Chimbo Jiménez M, Arrese Vilche J, Salazar Orlando A. Comportamiento de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 y su respuesta al tratamiento. *Medicina (Guayaquil)* [Internet]. 2002 [citado 4 de abril de 2022];32-5. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-332678>
9. Vásquez JA, Gilbert CP, Lama JW, Flor M. Determinación de cistatina C como marcador de función renal en pacientes normo albuminúricos con Diabetes Mellitus tipo 2. *Medicina* [Internet]. 2012 [citado 4 de abril de 2022];16(4):250-6. Disponible en: <https://editorial.ucsg.edu.ec/ojs-medicina/index.php/ucsg-medicina/article/view/74>
10. Arrazola GT. Utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *MediSan* [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2022];23(03):483-94. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88536>
11. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)-positive Subclinical Acute Kidney Injury: A Multicenter Pooled Analysis of Prospective Studies. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 4 de abril de 2022];57(17):1752-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866647/>
12. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2022];36(1):125-40. Disponible en: [https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704\(19\)30073-9/fulltext](https://www.criticalcare.theclinics.com/article/S0749-0704(19)30073-9/fulltext)
13. Yin C, Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Renal Failure* [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2022];38(10):1567-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>
14. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva* [Internet]. 2014 [citado 4 de abril de 2022];38(6):376-85. Disponible en: <http://medintensiva.org/es-definicion-biomarcadores-dano-renal-agudo-articulo-S0210569113002106>

15. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 16 de septiembre de 2016 [citado 4 de abril de 2022];147(6):262-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-la-extension-declaracion-prisma-revisiones-S0025775316001512>
16. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de octubre de 2011;155(8):529-36.
17. Umaphathy D, Dornadula S, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, Viswanathan V, Ramkumar KM. YKL-40: A biomarker for early nephropathy in type 2 diabetic patients and its association with inflammatory cytokines. *Immunobiology* [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2022];223(11):718-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298518300639>
18. Hussain S, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2022];161:108082. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719316389>
19. Xie Y, Jin D, Qiu H, Lin L, Sun S, Li D, et al. Assessment of urinary podocalyxin as an alternative marker for urinary albumin creatinine ratio in early stage of diabetic kidney disease in older patients. *Nefrología* [Internet]. 2021 [citado 4 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699521001879>
20. Gao P, Xu B, Song P, Zhu X, Yuan S, Kanwar YS, et al. The Kidney Specific Protein myo-Inositol Oxygenase, a Potential Biomarker for Diabetic Nephropathy. *KBR* [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2022];43(6):1772-85. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/495635>
21. Satirapoj B, Dispan R, Radinahamed P, Kitiyakara C. Urinary epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratio as predictors for rapid loss of renal function in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):246.

22. Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, Supasyndh O. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124055.
23. Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Gala-Błądzińska A, Ceranowicz P, Kucharz J, et al. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7659243.
24. Tsai IT, Wu CC, Hung WC, Lee TL, Hsuan CF, Wei CT, et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. *Int J Med Sci [Internet]*. 2020 [citado 4 de abril de 2022];17(15):2338-45. Disponible en: <https://www.medsci.org/v17p2338.htm>
25. Chou CA, Lin CN, Chiu DTY, Chen IW, Chen ST. Tryptophan as a surrogate prognostic marker for diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. marzo de 2018;9(2):366-74.
26. Fawzy MS, Abu AlSel BT. Assessment of Vitamin D-Binding Protein and Early Prediction of Nephropathy in Type 2 Saudi Diabetic Patients. *J Diabetes Res*. 2018;2018:8517929.
27. Satirapoj B, Aramsaowapak K, Tangwonglert T, Supasyndh O. Novel Tubular Biomarkers Predict Renal Progression in Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3102962.
28. Li A, Yi B, Liu Y, Wang J, Dai Q, Huang Y, et al. Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Immunol Res*. 2019;2019:5063089.
29. Najafi L, Keshtkar Rajabi S, Pirsahab S, Keyvani H, Khajavi A, Shati M, et al. Assessment of Serum and Urine Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin (s-NGAL and u-NGAL) Level as a Predictive Factor of Disease Progression in Diabetic Nephropathy in Type 2 DM. *Iran J Kidney Dis*. julio de 2021;15(4):270-8.
30. Kaul A, Behera MR, Rai MK, Mishra P, Bhaduarua DS, Yadav S, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Nephrol*. febrero de 2018;28(1):53-60.
31. Elsheikh M, Elhefnawy KA, Emad G, Ismail M, Borai M. Zinco-alfa2-glicoproteina (ZAG) como biomarcador precoce de nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Braz J Nephrol [Internet]*. 2019 [citado 4 de abril de 2022];41:509-17. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jbn/a/nMP3L7CCBbpsCKTHZGNHLsr/?lang=pt>

32. García Esplugas DM, Valdés Castillo A, Zurita Delgado FÁ, García Benavides R. Cistatina sérica como marcador de daño renal temprano en sujetos diabéticos tipo 2. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2018 [citado 4 de abril de 2022];37(4):0-0. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-03002018000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002018000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
33. Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 5 de abril de 2022];10(11):909. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/11/909>
34. Said SM, Nasr SH. Silent diabetic nephropathy. *Kidney International* [Internet]. 2016 [citado 5 de abril de 2022];90(1):24-6. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30088-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30088-6/fulltext)
35. Araki S ichi, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al. Factors Associated With Frequent Remission of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2005 [citado 5 de abril de 2022];54(10):2983-7. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2983>
36. Torres M, Prieto C, Ortiz R, Siguencia W, Durán P, Pérez J, et al. The A54T polymorphism in the FABP2 gene and its relationship with obesity. *Gaceta Médica de Caracas* [Internet]. 2020 [citado 30 de abril de 2022]; Disponible en: <https://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/6915>
37. Sauriasari R, Safitri DD, Azmi NU. Actualizaciones actuales sobre las proteínas como biomarcadores para la enfermedad renal diabética: una revisión sistemática. *Therapeutic Advances in Endocrinology* [Internet]. 2021 [citado 5 de abril de 2022];12:20420188211049612. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/20420188211049612>
38. Shoji M, Kobayashi K, Takemoto M, Sato Y, Yokote K. Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes. *Biomarkers* [Internet]. 17 de febrero de 2016 [citado 5 de abril de 2022];21(2):164-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1118551>

39. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. Revista chilena de infectología [Internet]. 2012 [citado 6 de abril de 2022];29(2):138-Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0716-10182012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).