

# ¿Mejoran los biomarcadores plasmáticos la predicción de enfermedad renal en los adultos con diabetes mellitus?

## A propósito del estudio CACTI

Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, Johnson RJ, Sippl R, Wong R, et al. Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CACTI study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1189-96.

Análisis crítico: **Alberto Martínez-Castelao<sup>1</sup>, Juan F. Navarro González<sup>2</sup>, José Luis Górriz Teruel<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

<sup>2</sup> Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. INCLIVA. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

*NefroPlus* 2019;11(1):31-36

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

El estudio de Bjornstad et al<sup>1</sup> es un subestudio en los participantes del estudio Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus (CACTI)<sup>2</sup>. Se trata de un estudio prospectivo para valorar la asociación de biomarcadores de daño renal, en un análisis de componentes principales (PCA).

El estudio ha tenido un seguimiento de 12 años. Se han evaluado los pacientes en las semanas 0 (basal) y al finalizar el estudio.

### ■ Asignación



No es un estudio aleatorizado.

### ■ Enmascaramiento



Ninguno.

### ■ Ámbito



Pacientes reclutados entre 2002 y 2004, estudio realizado en el Barbara Davis Center for Diabetes (Aurora, Colorado, EE. UU.) y aprobado por el Colorado Multiple Institutional Review Board.

### ■ Pacientes



#### Criterios de inclusión

Los pacientes del presente estudio formaron parte del Coronary Artery Calcification (CACTI) study<sup>2</sup>. Se trataba de 1.420 pacientes, con un grupo control de 764 pacientes sin diabetes mellitus (DM). Edad, 20-55 años. Diagnóstico de la DM antes de los 30 años de edad, duración de la DM  $\geq$  10 años, asintomáticos de enfer-

medad coronaria, todos ellos recibían tratamiento con insulina dentro del primer año de diagnóstico de la DM, asintomáticos de enfermedad cardiovascular (CV).

#### Criterios de exclusión

DM tipo 2, ser portadores de *bypass* coronario, haber recibido angioplastia coronaria o tener angina inestable.

### ■ Intervenciones

Las inherentes al estudio principal CACTI, pero ninguna específica en relación con el presente estudio.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

Asociación de los biomarcadores utilizados con los cambios en albuminuria, medida como cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) de primera hora de la mañana, y cambios en el filtrado glomerular estimado (FGe), medido por CKD-EPI. Se analizaron las variables en el momento basal y a los 12 años de evolución.

Se analizaron los cambios en los biomarcadores medidos en plasma y orina mediante 2 paneles diferentes (Kidney Injury Biomarkers, paneles 3 y 5, Meso Scale Diagnostics [MSD]). El panel 1 incluía  $\alpha$ GST (glutación S-transferasa alfa), calbindina, clusterina, *kidney injury molecule-1* (KIM-1), osteoactivina, factor trefoil 3 (TFF-3), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y  $\beta$ 2 microglobulina (B2M). El panel 2 incluía cistatina C, factor de crecimiento epidérmico (EGF), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)/lipocalina-2 y osteopontina (OPN). Posteriormente se añadió uromodulina (UMOD).

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Tamaño muestral



De los 1.420 pacientes incluidos en el estudio CACTI, los autores presentan los resultados de 527 con DM tipo 1 (DM1), 53% mujeres, con edad media de 39,6 ± 9,0 años. De ellos, solamente 245 llegaron a la observación final de 12 años.

### ■ Estadística

Los análisis se realizaron mediante SAS (version 9.4 para Windows; SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, EE. UU.). Se estudiaron variables asumiendo distribución de normalidad usando *plots* normales. Las variables que resultaron positivas (KIM-1, TFF3, VEGF, B2M, cistatina C, NGAL y OPN) se transformaron en distribución logarítmica. Se examinaron diferencias entre variables continuas paramétricas y logarítmicas entre los grupos iniciales con y sin DM mediante t-test.

Las variables paramétricas continuas se presentan como media y desviación estándar.

Los datos no paramétricos se presentan como media y rango intercuartil, excepto los referidos a transformación logarítmica, que se presentan como media geométrica y el 95% de intervalo de confianza.

Los datos categóricos se presentan como número de sujetos y porcentaje.

Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante el t-test para variables paramétricas continuas, el test de Wilcoxon para variables no paramétricas y el  $\chi^2$ -test para variables categóricas.

### ■ Promoción

Estudio realizado en el Barbara Davis Center for Diabetes (Aurora, Colorado, EE. UU.) sin intervención directa de la industria farmacéutica.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES (tabla 1)

Los biomarcadores se distribuyeron en 2 componentes: componente 1: KIM-1, calbindina, osteoactivina, TFF-3 y VEGF. Componente 2: B2M, cistatina C, NGAL y OPN. Además se añadió UMOD a los 2 componentes.

### Variable principal

Los autores estratificaron a los pacientes en 3 grupos en cada componente, según la puntuación (*score*) detectada en el PCA. Componente 1: *score* 0-1 (n = 363), *score* 2-3 (n = 103), *score* 4-5 (n = 61). Componente 2: *score* 0 (n = 268), *score* 1-2 (n = 172) y *score* 3-4 (n = 87). Se creó un *score* compuesto con todos los biomarcadores de ambos componentes: *score* 0-1 (n = 219), *score* 2-3 (n = 244), *score* 4-6 (n = 107) y *score* 7-10 (n = 57).

Se crearon modelos de regresión logística y se realizaron análisis de predicción para incidencia de albuminuria y deterioro de FGe.

Los biomarcadores positivos de ambos componentes explicaron el 72% de la varianza total y se utilizaron para el análisis de regresión multifactorial.

El componente 2 se asoció con deterioro incidente del FGe. Ni el componente 1 ni el componente 2 se asociaron con albuminuria incidente en modelos tras ajustar por diversas variables.

Los participantes con *score* 4-5 en el componente 1 no mostraron mayor riesgo de albuminuria incidente. Los participantes con *score* 3-4 en el componentes 2 mostraron mayor riesgo de deterioro del FGe. Los participantes con *score* 7-10 (*odds ratio* [OR]: 5,98) y 4-6 (OR: 4,47) para todos los biomarcadores por encima del percentil 75 presentaron mayor riesgo de deterioro del FGe en comparación con los participantes con *score* 0-1 en modelos ajustados.

Niveles basales más elevados de UMOD fueron predictores de menor riesgo de desarrollo de albuminuria (OR: 0,37; p = 0,02) y de deterioro del FGe (OR: 0,46; p = 0,02).

Los pacientes que desarrollaron enfermedad renal diabética (ERD) en el período de 12 años (n = 37) eran mayores, con DM de más larga duración y requerían con mayor frecuencia tratamiento con estatinas e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en comparación con los pacientes que no desarrollaron ERD.

Los pacientes que desarrollaron ERD tenían niveles más elevados de NGAL, KIM-1, cistatina C, B2M y  $\alpha$ GST, y niveles más bajos de UMOD en comparación con los pacientes que no desarrollaron ERD.

### Datos de laboratorio

Ver tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes en relación con el desarrollo posterior de enfermedad renal diabética (ERD)**

Variable	ERD incidente - Sí (n = 37)	ERD incidente - NO (n = 208)	p
Edad al inicio (años)	43 ± 9	39 ± 9	0,005
Sexo (mujeres, %)	51	55	0,70
Duración de la DM1 (años)	29 ± 10	25 ± 9	0,02
HbA1c al inicio (%)	8,0 ± 1,5	7,5 ± 1,0	0,06
HbA1c (mmol/mol)	64 ± 16	58 ± 11	0,06
PAS basal (mmHg)	114 ± 11	110 ± 12	0,07
PAD basal (mmHg)	74 ± 8	75 ± 10	0,30
cLDL basal (mg/dl)	96 ± 27	99 ± 27	0,52
IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 4	26 ± 5	0,46
IECA basal (Sí %)	43	29	0,07
ARA II basal (Sí %)	26	5	0,0001
Estatinas basal (Sí %)	46	26	0,02
FGe basal (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	86 ± 21	107 ± 14	< 0,0001
Cociente albúmina/creatinina en orina basal (mg/g)	26 (14-49)	6 (56)	< 0,0001
FGe a 12 años (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	53 ± 24	90 ± 14	< 0,0001
Cociente albúmina/creatinina en orina a 12 años	53 (28-101)	4 (4-5)	< 0,0001

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM1: diabetes mellitus tipo 1; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 2. Modelos logísticos multivariantes que examinan la relación entre los marcadores de lesión renal y el desarrollo de enfermedad renal diabética durante 12 años en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se muestran solo los valores significativos con ajuste por diversas variables**

	Albuminuria (> 30 mg/g) <sup>a</sup>	Disminución del FGe (< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
<b>Marcadores individuales del componente 1</b>		
KIM-1 (por 1 DS [0,42])		1,63 (1,06-02,35); p = 0,03
Calbindina (por 1 DS [132,3])		
Osteoactivina (por 1 DS [675,9])		0,48 (0,24-0,98); p = 0,045
TFF-3 (por 1 DS [0,347])		
VEGF (por 1 DS [0,369])		
<b>Marcadores individuales del componente 2</b>		
β2 microglobulina (por 1 DS [0,324])		
Cistatina C (por 1 DS [0,287])		2,18 (1,31-3,63); p = 0,003
NGAL (por 1 DS [0,305])		
Osteopontina (por 1 DS [0,574])		

(Continúa)

**Tabla 2. Modelos logísticos multivariables que examinan la relación entre los marcadores de lesión renal y el desarrollo de enfermedad renal diabética durante 12 años en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se muestran solo los valores significativos con ajuste por diversas variables (cont.)**

	Albuminuria (> 30 mg/g) <sup>a</sup>	Disminución del FGe (< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>
<b>Marcadores que no forman parte de los componentes 1 ni 2</b>		
	Uromodulina (por 1 DS [138,7])	0,37 (0,16-0,86); p = 0,02
	αGST (por 1 DS [0,663])	
<b>Componentes principales</b>		
	Componente 1	
	Componente 2	2,08 (1,18-3,67); p = 0,001
<b>Score compuesto para el componente 1</b>		
	0-1 <sup>c</sup>	
	2-3	
	4-5	
<b>Score compuesto para el componente 2</b>		
	0 <sup>c</sup>	
	1-2	
	3-4	5,66 (1,56-20,57); p = 0,008
<b>Score compuesto de todos los biomarcadores</b>		
	0-1 <sup>c</sup>	
	2-3	
	4-6	4,47 (1,12-17,90); p = 0,03
	7-10	5,98 (1,17-30,54); p = 0,03

DS: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado.

Componente 1: *kidney injury molecule-1*, calbindina, osteoactivina, factor trefoil 3 (TFF-3) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Componente 2: β2 microglobulina, cistatina C, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y osteopontina.

Otros: glutatión S-transferasa alfa (αGST).

<sup>a</sup>Ajustado por edad, sexo, HbA1c, cLDL, presión arterial sistólica y logaritmo del cociente albúmina/creatinina en orina basal.

<sup>b</sup>Ajustado por edad, sexo, HbA1c, cLDL, presión arterial sistólica y FGe basal.

<sup>c</sup>Grupo de referencia.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los marcadores de daño renal estudiados se asociaron con mayor riesgo de ERD en pacientes con DM1 con un seguimiento de 12 años.

Estos paneles de biomarcadores de daño renal pueden ayudar a estratificar el riesgo y a predecir el futuro desarrollo de ERD.

Es necesario continuar las investigaciones que ayuden a un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables de los cambios evolutivos en dichos biomarcadores, para asegurar el posible impacto de las terapias ya conocidas y de las que están llegando sobre los niveles de dichos biomarcadores, para establecer estrategias precoces de intervención.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio prospectivo sobre el valor diagnóstico de 2 paneles de varios biomarcadores de daño renal, en una amplia población de pacientes con DM1, para valorar el poder predictivo de desarrollo de daño renal, medido como aparición de albuminuria (incidente) o deterioro de la función renal, valorada mediante estimación del FG por CKD-EPI.

El estudio se ha realizado en la cohorte de un estudio más amplio, el estudio CACTI, en el que se valoró la aparición de calcificaciones coronarias en la población estudiada.

Previamente a la inclusión en el estudio, los pacientes no presentaban factores conocidos de riesgo CV, ni tampoco incremento en el cociente urinario CA/Co ni descenso del FGe; es decir, no tenían daño renal previo conocido.

Los datos del estudio muestran que algunos biomarcadores de daño renal en pacientes con DM1 se asocian con el desarrollo de albuminuria y con deterioro del FG.

De los componentes estudiados, el componente 2 se asoció con incremento del riesgo de deterioro del FG. La adición de UMOD a los análisis realizados mostró que niveles elevados de UMOD pueden conferir protección para el desarrollo de ERD. Un score compuesto con biomarcadores del componente 2 se asoció igualmente con deterioro de la función renal. La adición del componente 2 del ABC Risk Factors de la ADA mejoró la predicción del deterioro del FG.

Todos estos datos pueden sugerir que los marcadores de daño renal pueden ser predictivos del desarrollo de ERD en adultos con DM1. En el análisis de sensibilidad realizado por los autores, al retirar cistatina C —marcador de FG endógena— del análisis, el valor predictivo del componente 2 permaneció inalterado.

Las variables restantes del componente 2, B2M, OPN y NGAL, se reconocen como indicadores de daño tubular<sup>3</sup>.

Los marcadores del componente 1 no se asocian ni individual ni colectivamente con el desarrollo de ERD. Alguno de ellos, KIM-1 y calbindina, se asocian con daño renal agudo<sup>4,6</sup>, excepto los 2 citados, que se cree que contribuyen más a la patogenia del daño glomerular y tubular que ser un reflejo de daño renal.

Niveles basales elevados de UMOD —proteína de Tamm-Horsfall—<sup>7,8</sup> se asociaron con menor desarrollo de albuminuria. Es un agente antibacteriano que, entre otras características, protege frente al desarrollo de litiasis e infecciones urinarias. Algunos polimorfismos de UMOD se han asociado como factores de riesgo en la progresión de daño renal en estudios de asociación *genome-wide*. En contraste con algunos autores (Torffvit et al<sup>9</sup>), UMOD se ha asociado en el presente estudio con un papel protector en el desarrollo de ERD.

Son realmente escasos los estudios que han investigado la relación lineal entre daño renal y marcadores de progresión de la ERD en pacientes con DM1. Los autores del presente estudio sugieren la existencia de daño glomerular y tubular.

En la DM pueden producirse cambios histológicos consistentes en engrosamiento de las membranas basales, hipertrofia tubular, alteraciones en relación con la transición epitelio-mesénquima, acúmulo de glucógeno e inflamación intersticial<sup>10</sup>. La conocida como nefropatía diabética (ND) corresponde más a las clásicas lesiones glomerulares, mientras que se ha estudiado menos la presencia de daño tubulointersticial, que Tervaert et al pusieron en evidencia recientemente<sup>11</sup>. Este daño tubulointersticial se ha asociado con menor deterioro de la función renal<sup>12</sup> y puede estar presente incluso antes que las lesiones glomerulares. Algunos estudios en pacientes con DM1 y albuminuria han mostrado evidencia de lesiones glomerulares solo en el 29% de pacientes biopsiados, mientras que las lesiones tubulointersticiales estaban ya presentes en el 42% de pacientes<sup>13</sup>.

Las fortalezas del presente estudio se basan en la inclusión basal de un número no despreciable de pacientes, la prolongada evolución del estudio, la inclusión de PCA, el análisis de sensibilidad y el análisis de predicción con C-statistics y los índices IDI (*integrated discrimination improvement*) y NRI (*net reclassification improvement*). La adición de un score compuesto aumentó la capacidad de medida de los posibles mecanismos presentes en el desarrollo de la ERD.

El estudio, no obstante, presenta varias limitaciones: el número de pacientes que alcanza la evolución a 12 años es mucho menor que el inicial (n = 245); el número de pacientes que desarrollan el evento principal (albuminuria o deterioro de la función renal) es escaso (n = 37), y no se han medido todos los potenciales biomarcadores de daño renal.

No es posible conocer en el momento final del estudio qué biomarcadores se asocian con daño precoz y cuáles con daño avanzado. Tampoco se incluyen datos relativos al tiempo del evento. Solo se han analizado los biomarcadores basalmente y en relación con la evolución a 12 años. No se han estudiado los niveles de dichos biomarcadores en el momento de aparición del evento —microalbuminuria o inicio de deterioro del FG— ni los posibles cambios en los niveles de los biomarcadores en el tiempo.

La aplicación de paneles que contengan varios biomarcadores siempre estará limitada por el tipo y número de biomarcadores utilizados, la facilidad de su determinación en la clínica diaria y, por supuesto, el coste.

Por otra parte, el presente estudio se ha practicado en pacientes con DM1. En la actualidad, todos conocemos que la DM es la causa más frecuente de ERC avanzada que requerirá tratamiento sustitutivo renal (TSR) —alrededor del 24% de los pacientes que inician cada año TSR en nuestro medio—, pero que el 95% de esos pacientes presentan una DM tipo 2 (DM2), y es mucho menor el número de pacientes con DM1 que llegan a la situación de ERC estadio 5. Por lo tanto, sí creemos que es importante conocer los mecanismos que llevan a la progresión de la lesión vascular y renal en la DM1, pero seguramente, por su repercusión socioeconómica, es mucho más trascendente estudiar los biomarcadores en relación con la progresión del daño vascular y renal en la DM2.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidimos con las de los autores en el interés de estudiar los biomarcadores propuestos en pacientes con DM1, pero creemos que es difícil encontrar un panel completo de biomarcadores de daño renal que sea fiable, fácil de aplicar en la clínica diaria y con una adecuada relación coste-efectiva.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Diabetes mellitus y enfermedad renal diabética

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Diagnóstico y prevención

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Enfermedad renal diabética. Albuminuria. Filtrado glomerular estimado. Biomarcadores

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo (estudio no aleatorizado)

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

### Conflicto de intereses

El Dr. Alberto Martínez-Castelao declara que ha recibido retribución económica de MSD en concepto de *advisory board* y de Boehringer-Ingelheim y Lilly en concepto de remuneración por conferencias en congresos y reuniones científicas, no relacionada con la realización del trabajo. El Dr. Juan F. Navarro González declara que ha recibido remuneración económica y becas privadas de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen y MSD en concepto de honorarios por charlas y consultorías, no relacionadas con la realización del trabajo. El Dr. José Luis Górriz Teruel declara que ha recibido remuneración económica y becas privadas de Boehringer-Ingelheim, Janssen, AstraZeneca y Novartis en concepto de honorarios por conferencias, no relacionadas con la realización del trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, Johnson RJ, Sippl R, Wong R, et al. Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CACTI study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1189-96.
2. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes*. 2003;52:2833-9.
3. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2534-43.
4. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2704-14.
5. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2177-86.
6. Alter ML, Kretschmer A, Von Websky K, Tsuprykov O, Reichetzedder C, Simon A, et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clin Lab*. 2012;58:659-71.
7. Anders HJ, Schaefer L. Beyond tissue injury-damage-associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1387-400.
8. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1151-8.
9. Torffvit O, Agardh CD, Kjellsson B, Wieslander J. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus using a simplified enzyme linked immunoassay. *Clin Chim Acta*. 1992;205:31-41.
10. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1580-7.
11. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:556-63.
12. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int*. 1999;56:1627-37.
13. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1996;39:1569-76.