



## EARLY BIOMARKERS OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

**Shagazatova Barno Xabibullaevna**

Professor of the Department of Internal Diseases  
<sup>1</sup><sub>2</sub> and Endocrinology, Tashkent Medical Academy,

**Rakhimberdiyeva Ziyoda Akzamovna**

Assistant of the Department of Internal Diseases <sup>1</sup><sub>2</sub> and Endocrinology,  
Tashkent Medical Academy.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13745059>

### ARTICLE INFO

Received: 05<sup>th</sup> September 2024

Accepted: 10<sup>th</sup> September 2024

Online: 11<sup>th</sup> September 2024

### KEYWORDS

*Diabetes mellitus, diabetic kidney disease.*

### ABSTRACT

*Diabetic kidney disease (DKD) is a highly prevalent condition worldwide. It represents one of the most common complications arising from diabetes mellitus (DM) and is the leading cause of end-stage kidney disease (ESKD). Its development involves three fundamental components: the hemodynamic, metabolic, and inflammatory axes. Clinically, persistent albuminuria in association with a progressive decline in glomerular filtration rate (GFR) defines this disease. However, as these alterations are not specific to DKD, there is a need to discuss novel biomarkers arising from its pathogenesis which may aid in the diagnosis, follow-up, therapeutic response, and prognosis of the disease.*

## РАННИЕ БИОМАРКЕРЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Шагазатова Барно Хабибуллаевна**

Профессор кафедры Внутренние болезни №2 и эндокринологии Ташкентская  
Медицинская Академия,

**Рахимбердиева Зиёда Акзамовна**

Ассистент кафедры Внутренние болезни №2 и эндокринологии Ташкентская  
Медицинская Академия.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13745059>

### ARTICLE INFO

Received: 05<sup>th</sup> September 2024

Accepted: 10<sup>th</sup> September 2024

Online: 11<sup>th</sup> September 2024

### KEYWORDS

*Сахарный диабет,  
диабетическая болезнь почек*

### ABSTRACT

*Диабетическая болезнь почек (ДБП) является широко распространенным заболеванием во всем мире. Она представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и является ведущей причиной болезни почек в терминальной стадии болезни почек (ТСБП). В его развитии участвуют три фундаментальных компонента: гемодинамическая, метаболическая и воспалительная. С клинической точки зрения, постоянная альбуминурия в сочетании с*



*прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяет это заболевание. Однако, поскольку эти изменения не являются специфичными для ДБП, необходимо обсудить новые биомаркеры, возникающие в процессе патогенеза заболевания, которые могут помочь в диагностике, наблюдении, лечении и прогнозе заболевания.*

## 1. Введение

Диабетическая болезнь почек (ДБП) является широко распространенным заболеванием во всем мире. Она представляет собой одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) и является основной причиной болезни почек в конечной стадии (ДБП). Патогенез заболевания включает три основных компонента: гемодинамический, метаболический и воспалительный [1]. Стойкая альбуминурия, сопровождающаяся прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2], характеризует ДБП с клинической точки зрения. Однако эти изменения не являются специфичными для ДБП, что подчеркивает необходимость выявления новых биомаркеров, возникающих в патогенезе этого заболевания, чтобы помочь в его диагностике, наблюдении, терапевтическом ответе и прогнозе.

Хотя существует несколько обзоров, в которых рассматривается воспалительный компонент ДБП, лишь немногие из них представляют собой всеобъемлющий обзор, посвященный именно ДБП.

Данная статья направлена на то, чтобы предоставить уникальный и всеобъемлющий обзор воспалительного компонента ДБП, освещая текущее понимание патофизиологии воспаления в развитии и прогрессировании СД.

Поскольку сахарный диабет является воспалительным заболеванием, выходящим за рамки традиционных гемодинамические и метаболические оси [3], раннее выявление биомаркеров воспаления имеет большое значение для снижения осложнений, связанных с заболеванием.

Для снижения осложнений, связанных с этим заболеванием, очень важно раннее выявление биомаркеров воспаления. Раннее выявление в сочетании с оптимизацией имеющихся в настоящее время терапевтических возможностей, может замедлить прогрессирование ДБП до терминальных стадий, требующих заместительной почечной терапии и приводящих к смерти [1,4].

Поэтому целью данного обзора является анализ молекулярных аспектов заболевания и клинической полезность и роль новых биомаркеров в лечении ДБП.

## 2. Эпидемиология и перспективы диабетической болезни почек

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, что делает его одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения в последние десятилетия.



Согласно последним данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2021 году распространенность СД среди взрослых в возрасте от 20 до 79 лет составит 537 миллионов человек, что соответствует 10,5% населения.

Ожидается, что к 2030 году эта цифра возрастет до 643 миллионов [5]. Однако между началом СД и его диагностикой часто проходит от 4 до 7 лет, и еще больше времени проходит до того, как клинические проявления заболевания становятся очевидными.

Поэтому разработка ранних диагностических стратегий представляет большой интерес.

Диабетическая болезнь почек (ДБП) поражает примерно 30-40% пациентов с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа. Патогенез и прогрессирование ДБП включают три фундаментальные оси: гемодинамическую, метаболическую и воспалительную. Из них, воспалительная ось приобретает все большее значение и доказательств в качестве возможной терапевтической мишени [1].

Традиционно ДБП рассматривается как невоспалительное гломерулярное заболевание, патогенез которого связывают с гемодинамическими и метаболическими изменениями.

Однако недавние открытия и прогресс в понимании иммунного ответа поставили под сомнение эту точку зрения, определив воспаление как центральное явление в развитии и прогрессировании ДБП [1]. Это новое понимание болезни привело к прогрессу в ее лечении и открыло возможность рассматривать новые молекулы, выявленные в процессе развития заболевания, в качестве терапевтических мишеней и маркеров для диагностики, мониторинга и прогнозирования.

[1,4]. Поэтому целью данного обзора является анализ молекулярных аспектов заболевания и клинической пользы и роли новых биомаркеров в лечении ДБП.

## 2. Эпидемиология и перспективы диабетической болезни почек

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, что делает его одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения в последние десятилетия.

Согласно последним данным Международной диабетической федерации (IDF), глобальная распространенность СД среди взрослых в возрасте от 20 до 79 лет составит 537 миллионов человек в 2021 году, что соответствует

10,5% населения. Ожидается, что к 2030 году эта цифра возрастет до 643 миллионов [5]. Однако между началом СД и его диагностикой часто проходит от 4 до 7 лет, и ещё больше времени проходит до того, как клинические проявления заболевания становятся очевидными. Поэтому разработка более ранних диагностических стратегий представляет большой интерес.

Диабетическая болезнь почек (ДБП) поражает примерно 30-40% пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа. [6]. Патогенез и прогрессирование ДБП включают три фундаментальные оси: гемодинамическую, метаболическую и воспалительную. Из них, воспалительная ось приобретает все большее значение и доказательств в качестве возможной терапевтической мишени [1].



Традиционно ДБП считалась невоспалительным гломерулярным заболеванием, а его патогенез связывали с гемодинамическими и метаболическими изменениями. Однако недавние открытия и достижения в понимании иммунного ответа поставили под сомнение эту точку зрения, определив воспаление как центральное явление в развитии и воспалении как центральное явление в развитии и прогрессировании ДБП [1]. Это новое понимание болезни привело к достижениям в его лечении и открыло возможность рассматривать новые молекулы, выявленные в ходе заболевания, в качестве терапевтических мишеней и маркеров для диагностики, мониторинга и прогноза. На рисунке 1 представлены различные компоненты.

### 3. Ограничения традиционных биомаркеров

Диагностика ДБП основывается на выявлении альбуминурии и снижении расчетной скорости гломерулярной фильтрации (СКФ), которая измеряется по уровню креатинина в сыворотке крови [7]. Снижение СКФ является следствием потери функции почек и значительного разрушения гломерул [7]. Среди маркеров, используемых для оценки ДБП, альбуминурия является как правило, наиболее надежным инструментом для прогнозирования прогноза и оценки эффективности лечения [5].

Экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) используется для классификации риска и отражает тяжесть альбуминурии [8].

Существует четкая корреляция между степенью структурного повреждения и функцией почек, особенно при умеренном снижении СКФ во время ДБП [9]. Однако эта связь менее очевидна на начальных стадиях заболевания, когда альбуминурия низкая или снижение СКФ минимально [9]. Это подчеркивает необходимость выявления биомаркеров, позволяющих на более ранних этапах оценить структурное повреждение почек и выявить группы населения с высоким риском прогрессирования [9].

При наблюдении за ДБП основными предикторами прогрессирования заболевания являются различия в текущем и предыдущем показателях СКФ [10]. Поэтому СКФ остается основным клиническим биомаркером для оценки прогноза при ДБП и часто используется в клинической практике и исследованиях [10].

Уравнения СКD-EPI и MDRD, использующие креатинин в качестве маркера для оценки СКФ обычно используются для оценки СКФ [10]. Различия в диагностической точности этих двух уравнений минимальны. Однако важно отметить, что эти уравнения могут либо занижать, либо завышать истинный показатель СКФ при ДБП из-за компенсаторных изменений в оставшихся нефронах. Важным ограничением доступных в настоящее время методов диагностики и важным ограничением имеющихся в настоящее время методов диагностики и наблюдения является их недостаточная эффективность у пациентов с нормоальбуминурическим фенотипом, который становится все более распространенным и не имеет целевой терапии [11].

Учитывая ограничения доступных в настоящее время методов диагностики и наблюдения у пациентов с нормоальбуминурическим фенотипом, необходимо разработать и идентифицировать новые биомаркеры ДБП. Мы предлагаем сгруппировать эти биомаркеры в зависимости от их полезности для диагностики, мониторинга прогрессирования, оценки терапевтического ответа и прогнозирования



прогноза у пациентов с ДКД, как показано в таблице 1. Мы рассмотрим информацию о новых биомаркерах и их потенциальной клинической пользе в этих сценариях.

#### 4. Новые биомаркеры при диабетической болезни почек

Несомненно, ранняя диагностика имеет решающее значение для управления рисками с целью улучшения прогноза и замедления прогрессирования заболевания почек, ассоциированного с СД [1,23,24]. Однако

традиционные диагностические тесты имеют серьезные ограничения, описанные ранее, которые часто приводят к поздней диагностике.

что часто приводит к поздней диагностике. Поэтому постоянный поиск новых биомаркеров в моче и сыворотки крови, основанный на протеомике и метаболомике, приобрел актуальность в последние годы. Это связано с улучшением понимания патофизиологии и механизмов связанных с развитием ДБП [23,25].

Благодаря достижениям в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе острого и хронического повреждения почек, было предложено множество биомаркеров. Хотя они в основном выявлены при остром повреждении почек (ОПП), они также могут иметь значение для оценки пациентов с диабетической болезнью почек (ДБП). Такие биомаркеры могут повысить точность оценки наличия и прогрессирования ДБП в которой обычные биомаркеры, такие как сывороточный креатинин, используемые для оценки GFR и альбуминурия, имеют свои ограничения [26-28]. Несмотря на наличие новых биомаркеров с высокой диагностической и дискриминационной способностью, хорошая чувствительность и специфичность, а также способность выявлять минимальные изменения в структуре и функции почек, доказательства их полезности остаются различными и противоречивыми [26,29].

Кроме того, важно отметить, что, согласно консенсусу по АКК, биомаркеры не заменяют традиционные тесты и адекватную клиническую оценку. Скорее, они служат дополнительными тестами, которые позволяют раньше выявлять и индивидуализировать группы населения которые потенциально могут получить пользу от мероприятий по профилактике и управлению сердечно-сосудистым риском [30]. В следующих разделах мы описываем биомаркеры, предложенные для различных сценарии при СД.

##### 4.1. Диагностические биомаркеры

Традиционные диагностические тесты для ДБП, как уже упоминалось, включают альбуминурию и показатель eGFR, который оценивается по креатинину [8]. Однако было выявлено несколько клинических факторов, которые могут предсказать снижение скорости клубочковой фильтрации и прогрессирование ДБП [10]. К этим факторам относятся возраст, длительность диабета, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), систолическое артериальное давление (САД), альбуминурия, предыдущий показатель СКФ, а также наличие других микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия [8,10]. Несмотря на наличие этих факторов, надежные прогностические уравнения для предсказания развития ДБП, что подчеркивает необходимость улучшения управления рисками помимо знаний, полученных на основе эпидемиологических исследований о риске снижения СКФ, связанном с этими факторами [31,32]. Кроме того, учитывая ограничения в



использовании креатинина и альбуминурии и существование нормаальбуминурического фенотипа ДБП, необходимы другие диагностические тесты для выявления наличия ДБП.

#### 4.1.1. Цистатин С (CysC) в сыворотке крови

Цистатин С (CysC) - это низкомолекулярный белок, состоящий из 122 аминокислот и входит в семейство ингибиторов цистеиновых протеинов. Он кодируется геном домашнего содержания CST3 расположенным на хромосоме 20 (20p11. 21) [33]. Цистеиновые катепсины играют роль в различных физиологических процессах, включая оборот белков, процессинг про-белков, ремоделирование костей, презентацию антигенов и апоптоз [34]. CysC, который является наиболее распространенным и мощный представитель эндогенных ингибиторов, контролирующая активность этих ферментов как внутри, так и вне клеток, участвует в многочисленных патологических процессах, таких как сердечно-сосудистые заболевания и воспаление [35].

CysC синтезируется и выделяется в плазму крови с постоянной скоростью всеми нуклеированными клетками организма. Благодаря своему небольшому размеру и положительному заряду он свободно фильтруется на гломерулярном уровне, а затем полностью реабсорбируется и деградирует, но не секретируется почечными канальцами [36,37]. Поэтому CysC в сыворотке крови может быть использован в качестве биомаркера для ранней диагностики АКИ и может отражать ранние изменения функции почек и снижение СКФ.

В таких сценариях, как первые 6 часов в послеоперационном периоде сердечно-сосудистых заболеваний, его чувствительность и специфичность оцениваются в 71 % и 53 % соответственно [13]. CysC позволяет более раннюю диагностику АКИ, чем вариации креатинина, но его использование ограничено по сравнению с другими биомаркерами, такими как нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) [38,39].

В проспективном обсервационном исследовании с участием 237 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, оценивались уровни CysC в сыворотке крови и моче в течение 29 месяцев. Исследование показало, что уровень CysC ассоциировался как со снижением ЭГФР и прогрессированием СД [40]. Дальнейший анализ этого исследования позволил предположить, что CysC может быть более ранним маркером снижения скорости клубочковой фильтрации по сравнению с креатинином. В другом исследовании Jeon et al. также показало, что уровень CysC увеличивается по мере увеличения стадий

ХПН от I до III и от нормаальбуминурии до микроальбуминурии, при этом наблюдалась положительная корреляция с соотношением альбумина к креатинину [41].

#### 4.1.2. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL)

NGAL, также известный как нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, представляет собой белок массой 25 кДа. Принадлежащий к семейству липокалинов [42]. Он вырабатывается как нейтрофилами, так и поврежденными эпителиальными клетками нефрона, что приводит к его специфическому высвобождению в



кровь и мочу в ответ на повреждение нефрона [42]. NGAL фильтруется из плазмы крови через гломерулярный фильтрат и затем реабсорбируется путем эндоцитоза через мегалиновую систему в проксимальных канальцах.

В перекрестном исследовании 94 пациентов с диабетом и 45 контрольных лиц без диабета, были измерены уровни сывороточных и мочевых маркеров повреждения, что показало, что уровень NGAL в 1,5 раза выше у пациентов с диабетом, чем у здоровых людей. В этом исследовании также показало, что маркеры гломерулярного и тубулярного повреждения были связаны с наличием альбуминурии независимо от показателя СКФ, что позволяет предположить, что альбуминурия может быть результатом как гломерулярного, так и тубулоинтерстициального повреждения [43]. NGAL также был предложен в качестве потенциального биомаркера для выявления и определения ранней стадии ХБП [14].

У людей с диабетом тубулярное повреждение может возникнуть раньше гломерулярного, и NGAL может быть полезным биомаркером для раннего выявления диабетической нефропатии (ДН). NGAL может обнаружить зарождающиеся изменения нефропатии раньше, чем протеинурию. В исследовании 144 пациентов с сахарным диабетом 2 типа измерение уровня NGAL проводилось как в сыворотке, так и в моче. И оба показателя были способны предсказать появление альбуминурии, что позволяет раннего выявления ДН [14]. Кроме того, Carvalho et al. обнаружили, что уровни uKIM-1 и уровни NGAL в моче были повышены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальной или умеренно повышенной альбуминурией, что позволяет предположить, что повреждения как канальцев, так и гломерул могут происходить даже на самых ранних стадиях СД [44].

Недавний мета-анализ, включавший 19 исследований, показал, что сывороточный NGAL имеет чувствительность 0,79 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,60-0,91) и специфичность 0,87 (0,75-0,93). Объединенная чувствительность NGAL в моче составила 0,85 (0,74-0,91), а специфичность - 0,74 (0,57-0,86) [45]. Объединенная чувствительность и специфичность для заболевания почек у нормоальбуминурических пациентов с диабетом составили 0,90 (0,82-0,95) и 0,97 (0,90-0,99) для NGAL в сыворотке крови, соответственно, и 0,94 (0,87-0,98) и 0,90 (0,81-0,96) для NGAL в моче, соответственно [45]. Эти результаты указывают на то, что NGAL может быть полезен для классификации ДБП и может обеспечить дополнительную диагностическую ценность в группе пациентов с нормоальбуминурическими заболеваниями почек [45].

#### **4.1.3. Плазменный KIM-1 (KIM-1)**

Молекула повреждения 1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, который экспрессируется в апикальной мембране проксимальных тубулярных клеток почек; его уровень в сыворотке крови имеет тенденцию к повышению у пациентов с тубулярным повреждением [15]. В когортном исследовании пациентов с сахарным диабетом 1 типа и протеинурией, исходный уровень KIM-1 в сыворотке крови был сильным предиктором снижения СКФ и ЭСКД в течение 5-15 лет наблюдения после корректировки их значений с учетом исходного уровня соотношения мочевого альбумина к креатинину, СКФ и Hb1Ac [46]. Кроме того, в когортном исследовании, включавшем 462 пациента, из которых 259 имели



нормоальбуминурию и 203 имели микроальбуминурию, уровень КИМ-1 в плазме крови предсказывал раннее снижение СКФ и прогрессирование заболевания почек независимо от других переменных, таких как систолическое артериальное давление (АД), уровень HbA1c, AER, eGFR и TNFR1 [12]. Напротив, данные по мочевому КИМ-1 при ДБП до сих пор были неутешительными и ограниченными [15].

## 6. Выводы

В последние годы появились новые варианты лечения ДБП, и продолжают исследования по выявлению потенциальных терапевтических мишеней для профилактики, наблюдения и прогноза. Однако внедрение этих биомаркеров в клиническую практику еще не завершено, поскольку необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их полезности. Тем не менее разработка новых молекул и стратегий лечения является многообещающей, и есть надежда, что в будущем клиницисты получат доступ к более широкому спектру эффективных и персонализированных вмешательств для пациентов с ДБП.

## References:

1. Rico-Fontalvo, J.; Aroca, G.; Cabrales, J.; Daza-Arnedo, R.; Yáñez-Rodríguez, T.; Martínez-Ávila, M.C.; Uparella-Gulfo, I.; Raad-Sarabia, M. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8668. [CrossRef]
2. Jung, C.Y.; Yoo, T.H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease. *Diabetes Metab. J.* 2022, 46, 181–197. [CrossRef]
3. Jorge, R.F.; Rodrigo, D.A.; Tomas, R.Y.; Maria Cristina, M.A.; Jose, C.; Maria Ximena, C.B.; Amilkar, A.-H.; Isabella, U.-G.; Oscar, V. Inflammation and diabetic kidney disease: New perspectives. *J. Biomed. Res. Environ. Sci.* 2022, 3, 779–786. [CrossRef]
4. Rico Fontalvo, J.E.; Vázquez Jiménez, L.C.; Rodríguez Yáñez, T.; Daza Arnedo, R.; Raad, M.; Montejo Hernandez, J.D.; AbuabaraFranco, E. Diabetic kidney disease: Updating. *Rev. Andal. Fac. Med.* 2022, 55, 86–98. [CrossRef]
5. Peña, M.J.; Mischak, H.; Heerspink, H.J.L. Proteomics for prediction of disease progression and response to therapy in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2016, 59, 1819–1831. [CrossRef] [PubMed]
6. Daza-Arnedo, R.; Rico-Fontalvo, J.E.; Pájaro-Galvis, N.; Leal-Martínez, V.; Abuabara-Franco, E.; Raad-Sarabia, M.; MontejoHernández, J.; Cardona-Blanco, M.; Cabrales-Juan, J.; Uparella-Gulfo, I.; et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and diabetic kidney disease: A narrative review. *Kidney Med.* 2021, 3, 1065–1073. [CrossRef] [PubMed]
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022, 102 (Suppl. 5), S1–S127. [CrossRef] [PubMed]
8. Fontalvo, J.E.R. Clinical practice guidelines for diabetic kidney disease. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021, 8, e561.
9. Looker, H.C.; Mauer, M.; Nelson, R.G. Role of kidney biopsies for biomarker discovery in diabetic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018, 25, 192–201. [CrossRef]
10. Colhoun, H.M.; Marcovecchio, M.L. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2018, 61, 996–1011. [CrossRef]



11. Pereira, P.R.; Carrageta, D.F.; Oliveira, P.F.; Rodrigues, A.; Alves, M.G.; Monteiro, M.P. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Med. Res. Rev.* 2022, 42, 1518–1544. [CrossRef] [PubMed]
12. Nowak, N.; Skupien, J.; Niewczas, M.A.; Yamanouchi, M.; Major, M.; Croall, S.; Smiles, A.; Warram, J.; Bonventre, J.; Krolewski, A. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2016, 89, 459–467. [CrossRef] [PubMed]
13. Haase-Fielitz, A.; Bellomo, R.; Devarajan, P.; Story, D.; Matalanis, G.; Dragun, D.; Haase, M. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 553–560. [CrossRef] [PubMed]
14. Kaul, A.; Behera, M.R.; Rai, M.K.; Mishra, P.; Bhaduarua, D.S.; Yadav, S.; Agarwal, V.; Karoli, R.; Prasad, N.; Gupta, A.; et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J. Nephrol.* 2018, 28, 53–60. [CrossRef] [PubMed]
15. Barutta, F.; Bellini, S.; Canepa, S.; Durazzo, M.; Gruden, G. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: Current status and potential clinical application. *Acta Diabetol.* 2021, 58, 819–830. [CrossRef]
16. DeFronzo, R.A.; Reeves, W.B.; Awad, A.S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: Impact of SGLT2 inhibitors. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021, 17, 319–334. [CrossRef]
17. Tye, S.C.; Denig, P.; Heerspink, H.J.L. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: Opportunities and challenges. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.* 2021, 36 (Suppl. S2), 3–9. [CrossRef]
18. Gupta, A.; Singh, K.; Fatima, S.; Ambreen, S.; Zimmermann, S.; Younis, R.; Krishnan, S.; Rana, R.; Gadi, I.; Schwab, C.; et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote NLRP3 Inflammasome Activation and Glomerular Endothelial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. *Nutrients* 2022, 14, 2965. [CrossRef]
19. Panduru, N.M.; Forsblom, C.; Saraheimo, M.; Thorn, L.; Bierhaus, A.; Humpert, P.M.; Groop, P.-H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36, 2077–2083. [CrossRef]
20. Kalantarina, K.; Awad, A.S.; Siragy, H.M. Urinary and renal interstitial concentrations of TNF-alpha increase prior to the rise in albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.* 2003, 64, 1208–1213. [CrossRef]
21. Pavkov, M.E.; Nelson, R.G.; Knowler, W.C.; Cheng, Y.; Krolewski, A.S.; Niewczas, M.A. Elevation of circulating TNF receptors 1 and 2 increases the risk of end-stage renal disease in American Indians with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2015, 87, 812–819. [CrossRef] [PubMed]
22. Sanchez, M.; Roussel, R.; Hadjadj, S.; Moutairou, A.; Marre, M.; Velho, G.; Mohammedi, K. Plasma concentrations of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and risk of kidney disease and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018, 61, 977–984. [CrossRef]
23. Samsu, N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res. Int.* 2021, 2021, 1497449. [CrossRef] [PubMed]
24. Rico Fontalvo, J.E. Diabetic kidney disease: From face to prevention, diagnosis and early intervention. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020, 7, 15–16.



25. Vargas, J.M.L.; Fontalvo, J.E.R.; Rojas, E.M.; Barrios, G.A.C.; Rincón, A.R.; Gomez, A.M.; Martinez, S.; Bernal, L. Effect of pharmacological therapies for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus on vascular outcomes. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020, 7, 44–59.
26. Satirapoj, B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2018, 2018, 2852398. [CrossRef] [PubMed]
27. Satirapoj, B.; Adler, S.G. Comprehensive approach to diabetic nephropathy. *Kidney Res. Clin. Pract.* 2014, 33, 121–131. [CrossRef]
28. Satirapoj, B.; Adler, S.G. Prevalence and Management of Diabetic Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis.* 2015, 1, 61–70. [CrossRef]
29. Satirapoj, B.; Nast, C.C.; Adler, S.G. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2012, 19, 93–100. [CrossRef]
30. Ostermann, M.; Zarbock, A.; Goldstein, S.; Kashani, K.; Macedo, E.; Murugan, R.; Bell, M.; Forni, L.; Guzzi, L.; Joannidis, M.; et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e2019209. [CrossRef]
31. Forsblom, C.; Moran, J.; Harjutsalo, V.; Loughman, T.; Wadén, J.; Tolonen, N.; Thorn, L.; Saraheimo, M.; Gordin, D.; Groop, P.H.; et al. Added value of soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 1 as a biomarker of ESRD risk in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014, 37, 2334–2342. [CrossRef] [PubMed]
32. Andrésdóttir, G.; Jensen, M.L.; Carstensen, B.; Parving, H.H.; Hovind, P.; Hansen, T.W.; Rossing, P. Improved prognosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2015, 87, 417–426. [CrossRef]
33. Thipsawat, S. Early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2021, 18, 14791641211058856. [CrossRef] [PubMed]
34. Turk, V.; Stoka, V.; Vasiljeva, O.; Renko, M.; Sun, T.; Turk, B.; Turk, D. Cysteine cathepsins: From structure, function, and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta* 2012, 1824, 68–88. [CrossRef]
35. Shi, G.P.; Sukhova, G.K.; Grubb, A.; Ducharme, A.; Rhode, L.H.; Lee, R.T.; Ridker, P.M.; Libby, P.; Chapman, H.A. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J. Clin. Investig.* 1999, 104, 1191–1197. [CrossRef] [PubMed]
36. Xu, Y.; Ding, Y.; Li, X.; Wu, X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol. Cell Biol.* 2015, 93, 442–451. [CrossRef] [PubMed]
37. Dharnidharka, V.R.; Kwon, C.; Stevens, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2002, 40, 221–226. [CrossRef]
38. Herget-Rosenthal, S.; Marggraf, G.; Hüsing, J.; Göring, F.; Pietruck, F.; Janssen, O.; Phillip, T.; Kribben, A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin, C. *Kidney Int.* 2004, 66, 1115–1122. [CrossRef]
39. Ling, W.; Zhaohui, N.; Ben, H.; Leyi, G.; Jianping, L.; Huili, D.; Jiaqi, Q. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin. Pract.* 2008, 108, c176–c181. [CrossRef]



40. Kim, S.S.; Song, S.H.; Kim, I.J.; Jeon, Y.K.; Kim, B.H.; Kwak, I.S.; Lee, E.K.; Kim, Y.K. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2013, 36, 656–661. [CrossRef]
41. Jeon, Y.L.; Kim, M.H.; Lee, W.I.; Kang, S.Y. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin. Lab.* 2013, 59, 1221–1229. [CrossRef] [PubMed]
42. Abbasi, F.; Moosaie, F.; Khaloo, P.; Dehghani Firouzabadi, F.; Fatemi Abhari, S.M.; Atainia, B.; Ardeshir, M.; Nakhjavani, M.; Esteghamati, A. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2020, 45, 222–232. [CrossRef] [PubMed]
43. Nauta, F.L.; Boertien, W.E.; Bakker, S.J.L.; van Goor, H.; van Oeveren, W.; de Jong, P.E.; Bilo, H.; Gansevoort, R. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34, 975–981. [CrossRef] [PubMed]
44. de Carvalho, J.A.M.; Tatsch, E.; Hausen, B.S.; Bollick, Y.S.; Peres, W.; Duarte, M.M.M.F. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clin. Biochem.* 2016, 49, 59–64. [CrossRef]
45. He, P.; Bai, M.; Hu, J.P.; Dong, C.; Sun, S.; Huang, C. Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for the Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2020, 45, 497–509. [CrossRef] [PubMed]
46. Sabbisetti, V.S.; Waikar, S.S.; Antoine, D.J.; Smiles, A.; Wang, C.; Ravisankar, A.; Ito, K.; Sharma, S.; Ramadesikan, S.; Lee, M.; et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I
47. diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 25, 2177–2186. [CrossRef]