

ЗНАЧЕНИЕ МОЧЕВЫХ L-FABP И KIM-1 В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА С НОРМОАЛЬБУМИНУРИЕЙ

Холиков А.Ю.¹, Ташпулатова Н.Х.², Халимова З.Ю.¹, Хакимов И.И.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент,

² ЧК “Nano Med”, г. Ташкент

XULOSA

Dolzarblik. Normoalbuminuriya 2-tur qandli diabetda buyraklarning erta shikastlanishini istisno qilmaydi: metabolik ortiqcha yuklanish, lipotoksiklik, oksidativ stress va tubulyar gipoksiya UACRning turg'un oshishidan oldin rivojlanishi mumkin. Shuning uchun L-FABP va KIM-1 erta tubulointerstitsial shikastlanishning potentsial qo'shimcha markerlari hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi. Siydikdagi L-FABP va KIM-1ning diagnostik hamda prognostik ahamiyatini 2-tur qandli diabet va UACR <30 mg/g bo'lgan bemorlarda baholash.

Materiallar va usullar. 2000–2026-yillarda chop etilgan nashrlar (ADA va KDIGO tavsiyalari, prospektiv kogorta tadqiqotlari, tizimli sharhlar va metatahlillar) bo'yicha tuzilmaviy sharh o'tkazildi.

Natijalar. Ikkala marker ham normoalbuminuriyada oshishi mumkin, biroq aksariyat tadqiqotlarda ularning darajalari qandli diabetli bemorlar va sog'lom shaxslar o'rtasida taqqoslangan, tubulointerstitsial shikastlanish esa biopsiya bilan tasdiqlanmagan. Yuqori geterogenlik sharoitida KIM-1ning sezgirliги 0,68, spetsifikligi esa 0,83 ni tashkil etdi. Ayrim kogortalarda L-FABP buyrak funksiyasining yomonlashuvi bilan bog'liq bo'lgan, ammo uning UACR va hKFTga nisbatan qo'shimcha prognostik qiymati kichik edi.

Xulosa. Markerlar tubulyar stress va shikastlanishning turli jihatlari aks ettiradi, lekin UACR va hKFT o'rnini bosa olmaydi; turg'un normoalbuminuriyada standartlashtirilgan prospektiv tadqiqotlar o'tkazish zarur.

Kalitso'zlar: 2-tur qandli diabet, normoalbuminuriya, diabetik buyrak kasalligi, tubulointerstitsial shikastlanish, L-FABP, KIM-1.

Диабетическая болезнь почек (ДБП) – используемый в рекомендациях ADA 2026 года термин, обозначающий хроническую болезнь почек, обусловленную диабетом. Обычно ДБП диагностируют при стойком снижении рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или повышении отношения альбумина к креатинину мочи (urine albumin-to-creatinine ratio, UACR) ≥30 мг/г при отсутствии признаков другой первичной причины поражения почек [1,13]. Однако UACR <30

SUMMARY

Relevance. In type 2 diabetes (T2D), normoalbuminuria does not exclude early kidney injury: metabolic overload, lipotoxicity, oxidative stress, and tubular hypoxia may precede persistent UACR elevation.

Thus, L-FABP and KIM-1 are potential adjunctive markers of early tubulointerstitial injury.

Objective. To assess the diagnostic and prognostic value of urinary L-FABP and KIM-1 in T2D with UACR <30 mg/g.

Materials and methods. Structured review of 2000–2026 publications: ADA and KDIGO guidelines, prospective cohorts, systematic reviews, and meta-analyses.

Results. Both markers may rise in normoalbuminuria, but most studies compared T2D patients with healthy controls without biopsy confirmation of structural tubulointerstitial injury.

Despite high heterogeneity, KIM-1 sensitivity and specificity were 0.68 and 0.83. Some cohorts linked L-FABP to kidney decline, with limited value beyond UACR and eGFR.

Conclusion. The markers reflect tubular stress and injury differently but cannot replace UACR and eGFR; standardized prospective studies in persistent normoalbuminuria are needed.

Keywords: type 2 diabetes, normoalbuminuria, diabetic kidney disease, tubulointerstitial injury, L-FABP, KIM-1.

мг/г не доказывает отсутствие поражения почек: не-альбуминурическое снижение рСКФ, микрососудистые и метаболические изменения хорошо описаны при СД2 [12].

Проксимальный каналец особенно уязвим при гипергликемии. Усиленная реабсорбция натрия и глюкозы повышает энергетические потребности, а липотоксичность, окислительный стресс и нарушения перитубулярного кровотока поддерживают ги-

пксию. Поэтому канальцевый стресс может возникнуть до устойчивого повышения UACR.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА – оценить, способны ли мочевые L-FABP и KIM-1 выявлять раннее повреждение и улучшать прогнозирование у пациентов с СД2 и нормоальбуминурией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён структурированный поиск публикаций 2000–2026 годов в PubMed/MEDLINE, на сайтах научных издателей и в официальных репозиториях рекомендаций. Приоритет отдавали исследованиям СД2 при UACR <30 мг/г, проспективным когортам с почечными исходами, систематическим обзорам, метаанализам и рекомендациям ADA и KDIGO. Оценивали способ подтверждения нормоальбуминурии, аналитический метод, референсный стандарт, коррекцию по UACR и рСКФ и добавочную прогностическую ценность маркера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биологическая сущность маркеров

L-FABP (FABP1) – цитозольный белок массой около 14 кДа, экспрессируемый в проксимальных канальцах. Он связывает свободные жирные кислоты и продукты их перекисного окисления, участвуя во внутриклеточном переносе липидов. При гипоксии, оксидативном стрессе и перегрузке жирными кислотами его экспрессия и экскреция с мочой увеличиваются [14]. Поэтому L-FABP преимущественно характеризует метаболическую нагрузку и гипоксический стресс и может повышаться до необратимого разрушения клетки и зависит от текущего метаболического и гемодинамического состояния.

KIM-1 – трансмембранный гликопротеин I типа, кодируемый геном HAVCR1. В интактной почке его экспрессия минимальна; после повреждения он появляется на апикальной мембране клеток проксимального канальца. Внеклеточный домен отщепляется и выделяется с мочой, а сам белок участвует в распознавании и фагоцитозе погибших клеток [8]. Поэтому мочевой KIM-1 преимущественно отражает активное или недавнее повреждение эпителия, но не специфичен для диабета.

L-FABP и KIM-1 нельзя считать взаимозаменяемыми: первый может сигнализировать о функциональном стрессе, второй – об ответе уже повреждённого эпителия. Это различие обосновывает их совместное изучение, однако клиническое преимущество комбинации пока не доказано.

Диагностическая значимость. Нормоальбуминурию желательно подтверждать двумя результатами из трёх, поскольку UACR может изменяться при физической нагрузке, инфекции, лихорадке, сердечной недостаточности и выраженной гипергликемии [1,13]. В поперечных исследованиях de Carvalho и соавт. [4] и de Oliveira и соавт. [5] UACR и уровни тубулярных маркеров оценивали одномоментно, что не позволяло подтвердить устойчивость нормоальбуминурии. Биопсия почки в этих исследованиях не

применялась, поэтому различия уровней биомаркеров между пациентами с СД2 и здоровыми лицами сами по себе не подтверждают наличие структурного тубулоинтерстициального повреждения [4,5,10].

Повышение L-FABP при нормоальбуминурии показано при СД2 [9]. В метаанализе стандартизированная разность средних значений составила 1,72 (95% ДИ 0,44–2,99), но вывод основывался лишь на четырёх исследованиях, преимущественно при СД1 [15]. Это подтверждает ранний биологический сигнал, но не устанавливает универсального диагностического порога.

Для KIM-1 метаанализ девяти исследований показал чувствительность 0,68, специфичность 0,83 и площадь под ROC-кривой 0,87 при очень высокой неоднородности [10]. KIM-1 повышался при UACR 10–30 мг/г по сравнению с UACR <10 мг/г [4] и при более выраженной инсулинорезистентности у пациентов с нормоальбуминурией [5]. Поперечный дизайн этих работ не показывает, у кого впоследствии ухудшится функция почек.

Прогностическая значимость. Для L-FABP проспективные данные убедительнее: в четырёхлетнем наблюдении высокий исходный уровень был связан с прогрессированием, хотя конечная точка включала повышение категории альбуминурии [9]. У 618 японских пациентов без явной протеинурии верхняя треть уровня L-FABP ассоциировалась с комбинированным почечно-сердечно-сосудистым исходом при медиане наблюдения 12 лет – отношение рисков 1,93 (95% ДИ 1,13–3,29) [2]. Объединение начала диализа и сердечно-сосудистых событий не позволяет отдельно оценить почечную прогностическую значимость маркера.

Для мочевого KIM-1 доказательства слабее. В Edinburgh Type 2 Diabetes Study связь с ухудшением функции почек и смертностью исчезала после учёта UACR и установленных факторов риска [3]. В исследовании ACCORD KIM-1 не был последовательно связан со снижением рСКФ $\geq 40\%$ [11], а в когорте индейцев пима не улучшал прогноз почечной недостаточности и смертности [7]. Его независимая прогностическая роль при раннем СД2 остаётся недоказанной.

Перспективы исследований. Интерпретацию ограничивают разведение мочи, нормирование по креатинину, хранение образцов, различия лабораторных систем, а также инфекция мочевых путей, гематурия, острое повреждение почек и сердечная недостаточность. На фоне дапаглифлозина экскреция KIM-1 уменьшалась на 22,6%, однако динамика маркера сама по себе не доказывает улучшения долгосрочного прогноза [6].

L-FABP и KIM-1 не включены ADA и KDIGO в рутинный скрининг [1,13]. Главные пробелы – однократное подтверждение нормоальбуминурии, отсутствие стандартизированных методов и порогов, преобладание поперечных исследований, неодинаковые

исходы, редкая оценка добавочной прогностической ценности и отсутствие прямого сравнения комбинации маркеров с базовой моделью риска.

Совместная оценка L-FABP и KIM-1 может выявить при СД2 и устойчивой нормоальбуминурии подгруппу повышенного почечного риска. Эту гипотезу следует проверить в проспективной когорте с повторным подтверждением UACR <30 мг/г, единым методом, заранее заданными почечными исходами и сравнением базовой модели с каждым маркером и их комбинацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормоальбуминурия при СД2 не исключает раннего тубулоинтерстициального повреждения. L-FABP характеризует преимущественно гипоксический и метаболический стресс, KIM-1 – активное повреждение проксимального эпителия. Диагностическую интерпретацию ограничивают отсутствие сопоставления с данными биопсии почки и неоднородность применявшихся методов. Прогностические данные убедительнее для L-FABP, хотя его добавочная ценность непостоянна; независимая роль KIM-1 подтверждена слабее. Маркеры не должны служить самостоятельным основанием для диагностики или лечения. Их различная биологическая направленность обосновывает проспективное исследование одиночной и совместной ценности при устойчивой нормоальбуминурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes–2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S246–S260. doi:10.2337/dc26-S011.
2. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1248–1253. doi:10.2337/dc12-1298.
3. Conway BR, Manoharan D, Manoharan D, et al. Measuring urinary tubular biomarkers in type 2 diabetes does not add prognostic value beyond established risk factors. *Kidney Int*. 2012;82(7):812–818. doi:10.1038/ki.2012.218.
4. de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, et al. 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(3):232–236. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016.
5. de Oliveira LE, Paniz C, Moresco RN, de Carvalho JAM. KIM-1 as a biomarker of kidney tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *J Bras Nefrol*. 2025;47(3):e20240123. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2024-0123en.
6. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZI, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1988–1993. doi:10.1111/dom.13301.
7. Fufaa GD, Weil EJ, Nelson RG, et al. Association of urinary KIM-1, L-FABP, NAG and NGAL with incident end-stage renal disease and mortality in American Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2015;58(1):188–198. doi:10.1007/s00125-014-3389-3.
8. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62(1):237–244. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
9. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(3):691–696. doi:10.2337/dc10-1392.
10. 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 (Basel)*. 2020;10(11):909. doi:10.3390/diagnostics10110909.
11. Nadkarni GN, Rao V, Ismail-Beigi F, et al. Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: the ACCORD Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1343–1352. doi:10.2215/CJN.12051115.
12. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382–391. doi:10.1016/S2213-8587(15)00094-7.
13. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
14. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: a novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85–90. doi:10.1016/j.cca.2015.03.017.
15. Zhang L, Xue S, Wu M, Dong D. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:914587. doi:10.3389/fmed.2022.914587.