

KIM-1 como biomarcador de lesão tubular renal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 normoalbuminúricos e com resistência à insulina

KIM-1 as a biomarker of kidney tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance

Autores

Laura Eduarda de Oliveira^{1,2} 
Clóvis Paniz^{1,2} 
Rafael Noal Moresco¹ 
José Antonio Mainardi de Carvalho^{1,2} 

¹Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Santa Maria, RS, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório de Pesquisa em Análises Clínicas Aplicadas (LAPACA), Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Santa Maria, RS, Brasil.

Data de submissão: 11/07/2024.

Data de aprovação: 17/02/2025.

Data de publicação: 19/05/2025.

Correspondência para:

José Antonio Mainardi de Carvalho.
E-mail: jose.mainardi@ufsm.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0123pt>

RESUMO

Introdução: A resistência à insulina (RI) está associada à doença renal diabética (DRD) e pacientes normoalbuminúricos podem apresentar lesão tubular renal associada à resistência à insulina (RTDAIR). Nesse contexto, a molécula de lesão renal-1 (KIM-1) se apresenta como um marcador útil para a avaliação da lesão tubular. **Objetivo:** Investigar o papel do KIM-1 na detecção de RTDAIR em pacientes normoalbuminúricos, bem como sua relação com o HOMA-IR. **Metodologia:** Estudo transversal envolvendo 82 pacientes com DM2 normoalbuminúricos, divididos em dois grupos pelo HOMA-IR. Foram realizados exames laboratoriais e os dados foram analisados utilizando o teste *t* de Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Pacientes com maior RI (HOMA-IR $\geq 2,77$) apresentaram concentrações de KIM-1 urinário (uKIM-1) mais elevadas ($113,3 \pm 65,0$ ng/g creatinina), o que pode indicar DRD incipiente. **Conclusão:** O aumento do HOMA-IR pode estar relacionado à elevação do uKIM-1, sugerindo que a RI contribui para o desenvolvimento da RTDAIR. Além disso, o uKIM-1 pode ser um marcador útil para sua detecção.

Descritores: Diabetes *Mellitus*; Nefropatias; Resistência à Insulina; Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance (IR) is associated with diabetic kidney disease (DKD), and normoalbuminuric patients may present with renal tubular damage associated with insulin resistance (RTDAIR). In this context, the kidney injury molecule-1 (KIM-1) emerges as a useful biomarker for assessing tubular damage. **Objective:** To investigate the role of KIM-1 in the detection of RTDAIR in normoalbuminuric patients, as well as its relationship with HOMA-IR. **Methodology:** This was a cross-sectional study involving 82 normoalbuminuric patients with T2DM, divided into two groups according to HOMA-IR. Laboratory tests were performed, and data were analyzed using Student's *t*-test. A p -value < 0.05 was considered significant. **Results:** Patients with higher IR (HOMA-IR ≥ 2.77) had increased urinary KIM-1 (uKIM-1) concentrations (113.3 ± 65.0 ng/g creatinine), which may indicate incipient DKD. **Conclusion:** Increased HOMA-IR may be related to elevated uKIM-1 levels, suggesting that IR contributes to the development of RTDAIR. Furthermore, uKIM-1 may serve as a useful biomarker for its detection.

Keywords: Diabetes *Mellitus*; Kidney Disease; Insulin Resistance; Biomarkers.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina é uma condição que causa hiperglicemia e contribui para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹. Estas alterações podem ser detectadas por meio do Modelo de

Avaliação da Homeostasia da Resistência à Insulina (HOMA-IR), que permite avaliar o controle glicêmico e a resistência à insulina².

Pacientes com DM2 apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doença renal diabética (DRD),

diagnosticada pelos níveis da relação albumina/creatinina (RAC). Entretanto, alguns estudos constataram a presença de lesão tubular renal associada a alterações na resistência à insulina (RTDAIR) mesmo em pacientes com valores de RAC dentro da normalidade³. Nesse contexto, a molécula de lesão renal (KIM-1) tem sido associada a mudanças nos túbulos renais, independentemente do nível da RAC⁴. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o papel do KIM-1 na detecção da lesão tubular em pacientes com DM2 e sua relação com o grau de resistência à insulina, avaliado pelo HOMA-IR.

MÉTODOS

Este estudo incluiu pacientes (n = 121) previamente diagnosticados com DM2 em tratamento no ambulatório do Hospital Universitário de Santa Maria, localizado em Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. O diagnóstico de DM2 foi estabelecido conforme os critérios da *American Diabetes Association* (ADA) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), que consideram os valores de glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c). Os critérios de exclusão incluíram uma RAC superior a 30 mg/g de creatinina, doenças do trato urinário, neoplasias, doenças da tireoide não controladas, doenças hepáticas, infecções ou condições inflamatórias, gravidez, transplante renal e o uso de fármacos nefrotóxicos.

Dos 121 pacientes iniciais, 39 foram excluídos por apresentarem concentrações de RAC superiores a 30 mg/g creatina. Os 82 pacientes restantes foram estratificados em dois grupos com base no HOMA-IR seguindo um estudo de uma população brasileira⁵: HOMA-IR $\leq 2,77$ (n = 32) e HOMA-IR $> 2,77$ (n = 50). A presença de DRD incipiente foi determinada considerando um ponto de corte para uKIM-1 (>109 ng/g creatinina), previamente estabelecido para uma população DM2 no Brasil, permitindo a discriminação entre pacientes com e sem DRD incipiente⁶. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Estudos em Seres Humanos da instituição, sob o número C.A.A.E 12303113.0.0000.5346, e todos os pacientes assinaram um formulário de consentimento.

As amostras de sangue foram coletadas após jejum noturno utilizando a técnica de punção venosa em tubos Vacutainer® (BD Diagnostics, Plymouth, Reino Unido). Em seguida, foram centrifugadas a 3.000 rpm durante 15 minutos. Além disso, todos os participantes forneceram uma amostra de urina,

que foi submetida à centrifugação a 1.500 rpm por 5 minutos. A concentração de HbA1c foi determinada em amostras de sangue total por meio de um método cromatográfico, utilizando o analisador D-10® (Bio-Rad, Califórnia, EUA). As medições de glicose, creatinina urinária e RAC foram realizadas no analisador automático Dimension RxL Max® (Siemens Healthcare Diagnostics, Malvern, EUA). O uKIM-1 foi analisado por kits comerciais de ELISA em sanduíche (R&D systems, Minneapolis, MN, EUA). A insulina foi medida com o analisador Cobas® 6000 (Roche Diagnostics, EUA). O HOMA-IR foi calculado pela equação: insulina em jejum [μ U/l] x glicose em jejum [mmol/l]/22,5. O índice triglicérides-glicose (TyG) foi determinado pela equação: $\ln$ [triglicérides em jejum (mg/dl) x glicose em jejum (mg/dl)]/2. A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada utilizando a equação de creatinina da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Os dados foram apresentados como média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas. A distribuição das variáveis foi testada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* de Student foi empregado para comparar variáveis contínuas, enquanto o teste qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas. As diferenças estatísticas entre os grupos também foram avaliadas pelo teste *t* de Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o software GraphPad (San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Os dados gerais da população do estudo estão descritos na Tabela 1. Neste estudo, os pacientes de ambos os grupos apresentaram valores de RAC dentro da faixa de normalidade, o que, em teoria, indicaria a ausência de DRD. No entanto, embora a RAC seja um dos critérios adotados para o diagnóstico de DRD, esta patologia pode ocorrer mesmo com resultados normais de RAC. O grupo com HOMA-IR $\geq 2,77$ apresentou um valor de uKIM-1 de $113,3 \pm 65,0$ ng/g creatinina, superior aos resultados encontrados para o grupo com HOMA-IR $< 2,77$ que, por sua vez, apresentou uma concentração de uKIM-1 de $84,4 \pm 50,0$ ng/g creatinina (Figura 1). Essa diferença representou um incremento de aproximadamente 35% nos resultados de uKIM-1 no grupo com maior resistência insulínica, sendo estatisticamente

TABELA 1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO

	Índice HOMA-IR < 2,77	Índice HOMA-IR ≥ 2,77	p
Idade (anos)	63,7 ± 11,0	56,6 ± 13,9	0,018
IMC (kg/m²)	27,8 ± 4,3	33,2 ± 5,6	<0,001
Homens	13 (40,6%)	15 (30,0%)	0,322
Uso de anti-hipertensivo oral	24 (75%)	34 (68%)	0,496
Glicose de jejum (mmol/L)	119,8 ± 30,7	138,4 ± 39,6	0,028
HbA1c (%)	6,7 ± 1,2	7,9 ± 2,0	0,003
Insulina (uUI/mL)	6,1 ± 2,1	21,5 ± 8,9	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	174,2 ± 33,6	170,8 ± 27,9	0,627
Colesterol HDL (mg/dL)	53,6 ± 12,0	44,6 ± 11,0	0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	121,9 ± 56,7	140,4 ± 60,2	0,177
Creatinina (µmol/L)	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,4	0,095
TyG	4,7 ± 0,2	4,9 ± 0,3	0,008
HOMA-IR	1,7 ± 0,5	7,3 ± 3,7	<0,001
CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	73,1 ± 19,8	76,02 ± 21,1	0,539
uCrea (mmol/mL)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,477
RAC (mg/g creat)	7,5 ± 4,3	9,0 ± 6,3	0,242
uKIM-1 (ng/g creat)	84,4 ± 50,0	113,3 ± 65,0	0,044

Abreviações – IMC, índice de massa corporal; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, colesterol de alta densidade; índice TyG, índice triglicérides-glicose; HOMA-IR, Modelo de Homeostase da Resistência à Insulina; taxa CFD-EPI, equação de creatinina da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; uCrea, creatinina urinária; RAC, relação albumina/creatinina; uKIM-1, molécula-1 de lesão renal urinária. Notas – Os dados contínuos são expressos em média ± desvio padrão. Os dados categóricos são expressos em número de indivíduos e porcentagem (entre parênteses).

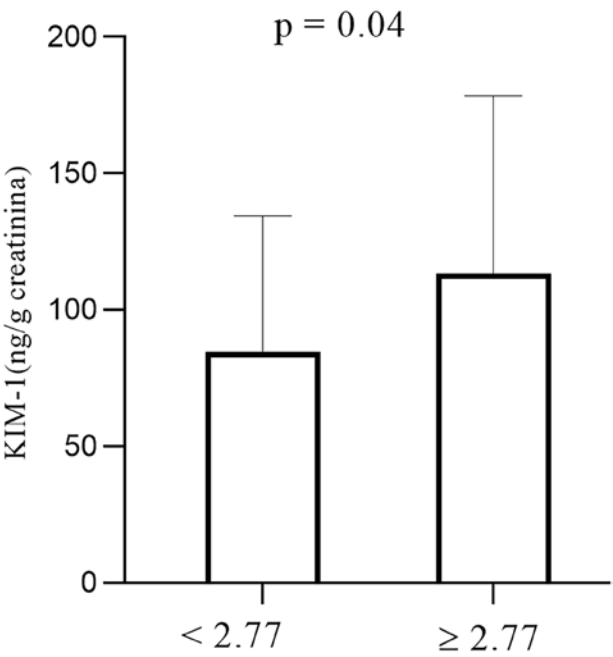


Figura 1. Valores de uKIM-1 em pacientes com DM2 com índice HOMA-IR < 2,77 e HOMA-IR ≥ 2,77. Os dados são expressos como média ± desvio padrão. As diferenças estatísticas entre os grupos foram avaliadas usando o teste t de Student.

significativa. Além disso, pacientes com uKIM-1 >109 ng/g creatinina foram observados em ambos os grupos, com uma prevalência de 40% no grupo HOMA-IR ≥ 2,77 e 15,61% no grupo HOMA-IR < 2,77 (p = 0,0193).

DISCUSSÃO

Sabe-se que os efeitos da hiperglicemia estão associados a diversas disfunções que podem causar danos às estruturas renais e contribuir para o desenvolvimento de DRD. A etiologia dessa condição baseia-se em lesões causadas pela hiperfiltração da barreira de filtração glomerular, estresse oxidativo e expansão mesangial glomerular, fatores associados ao controle glicêmico inadequado e ao consequente aumento da concentração da RAC⁷. Dessa forma, a avaliação do estado clínico do paciente por meio de exames laboratoriais é fundamental. Nesse contexto, o uKIM-1 pode ser um indicador relevante, associado a marcadores de resistência à insulina, como o índice HOMA-IR, uma vez que o KIM-1 pode contribuir

para a detecção de alterações tubulares antes do aumento da concentração da RAC.

O padrão ouro para o diagnóstico da DRD é a dosagem da RAC, um marcador de dano glomerular cujo aumento constitui o primeiro sinal de insuficiência renal⁸. Entretanto, estudos têm indicado a presença de alterações histológicas na membrana basal glomerular em amostras de biópsia mesmo em concentrações de RAC dentro da faixa de normalidade^{9,10}.

Considerando que os efeitos da lesão renal causada pelo DM2 podem levar a complicações graves, é importante fazer a triagem dos pacientes mais suscetíveis ou daqueles que se encontram nas fases iniciais da doença. O diagnóstico precoce permitiria a adoção de medidas para prevenir o desenvolvimento da DRD e evitar consequências graves e irreversíveis¹¹.

Por conseguinte, tem-se buscado identificar novos marcadores capazes de detectar lesões renais precoces, incluindo o uKIM-1¹². A utilização desta proteína como marcador de RTDAIR oferece muitas vantagens, como a capacidade de indicar a presença de lesões tubulointersticiais, uma vez que as lesões tubulares frequentemente precedem as lesões glomerulares. Além disso, em condições normais, o uKIM-1 é indetectável na urina, o que contribui para o aumento da especificidade deste marcador^{13,14}.

O presente estudo apresenta algumas limitações, incluindo o número relativamente baixo de participantes, a ausência de cálculo do tamanho amostral e a falta de alguns dados relacionados aos tratamentos farmacológico e não farmacológico. No entanto, demonstramos que indivíduos com maior resistência à insulina podem apresentar dano tubular aumentado, conforme evidenciado pelo aumento de uKIM-1, mesmo na ausência de dano glomerular (de acordo com os valores normais de RAC). Como a hiperglicemia é um dos principais fatores contribuintes para o desenvolvimento de lesão tubular renal, indivíduos com maior resistência à insulina tendem a apresentar um pior controle glicêmico¹⁵.

CONCLUSÃO

Neste estudo, observamos que pacientes com maior resistência à insulina, indicada pelos valores de HOMA-IR, apresentaram concentrações mais elevadas de uKIM-1, o que pode indicar a ocorrência de lesão tubular renal dentre os pacientes normoalbuminúricos. O uKIM-1, juntamente com a

RAC, pode ser fundamental para identificar a presença de lesões em diferentes locais do néfron, como o glomérulo e os túbulos renais, respectivamente. Portanto, a análise laboratorial do uKIM-1 apresenta potencial de contribuir para uma avaliação mais detalhada e aprofundada das alterações ocorridas a nível tubular renal.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado por bolsas de estudo da Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; bolsa no. 88887.921363/2023-00).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

LEO: tabulação dos dados, análise e interpretação dos resultados, elaboração do manuscrito. JAMC: obtenção de dados e interpretação dos resultados. JAMC, CP e RNM: supervisão acadêmica e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Em nome de todos os autores, o autor correspondente declara não haver conflitos de interesses.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados que fundamentam os achados deste manuscrito estão disponíveis com o autor correspondente e podem ser disponibilizados mediante solicitação.

RESPONSABILIDADE EDITORIAL

Editor-chefe: Miguel C. Riella.

Editor Associado: Viviane Calice-Silva.

REFERÊNCIAS

1. Yang W, Jiang W, Guo S. Regulation of macronutrients in insulin resistance and glucose homeostasis during type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2023;15(21):4671. doi: <http://doi.org/10.3390/nu15214671>. PubMed PMID: 37960324.
2. Okita K, Iwahashi H, Kozawa J, Okauchi Y, Funahashi T, Imagawa A, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocr J*. 2013;60(3):283–90. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0320>. PubMed PMID: 23149658.
3. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*. 2017;11(3):310–8. doi: <http://doi.org/10.1007/s11684-017-0542-7>. PubMed PMID: 28721497.
4. Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, Alekseev BY, Kaprin AD. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):64–78. doi: <http://doi.org/10.17691/stm2021.13.3.08>. PubMed PMID: 34603757.
5. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance

- (HOMA-IR) in an admixtured population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(2):219–20. doi: <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.017>.
6. De Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Torbitz VD, Guarda NS, et al. Evaluation of the diagnostic characteristics of urinary kidney injury molecule 1 (uKIM-1) and uKIM-1/creatinine ratio in the assessment of incipient diabetic kidney disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(2):e51–4. doi: <http://doi.org/10.1515/cclm-2014-0655>. PubMed PMID: 25153602.
 7. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377–90. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>. PubMed PMID: 32398868.
 8. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(Suppl 2):S12–154. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005>. PubMed PMID: 17276798.
 9. Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, Iwano M, Kanauchi M, Haneda M. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;2(1):e000029. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjdr-2014-000029>. PubMed PMID: 25452869.
 10. Comai G, Malvi D, Angeletti A, Vasuri F, Valente S, Ambrosi F, et al. Histological evidence of diabetic kidney disease precede clinical diagnosis. *Am J Nephrol.* 2019;50(1):29–36. doi: <http://doi.org/10.1159/000500353>. PubMed PMID: 31167184.
 11. Jung C-Y, Yoo T-H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease. *Diabetes Metab J.* 2022;46(2):181–97. doi: <http://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>. PubMed PMID: 35385633.
 12. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, Carvalho JA, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2018;487:15–21. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cca.2018.09.011>.
 13. Zhao X, Zhang Y, Li L, Mann D, Imig JD, Emmett N, et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol.* 2011;34(3):268–80. doi: <http://doi.org/10.1159/000330187>. PubMed PMID: 21822010.
 14. Guarda NS, Bollick YS, de Carvalho JAM, Premaor MO, Comim FV, Moresco RN. High serum uric acid is associated with tubular damage and kidney inflammation in patients with type 2 diabetes. *Dis Markers.* 2019;2019:6025804. doi: <http://doi.org/10.1155/2019/6025804>. PubMed PMID: 31110596.
 15. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(8):102581. doi: <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102581>. PubMed PMID: 35939943.