

ПОДОЦИН КАК МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

Д. Н. Исакова^{1,2*}, кандидат медицинских наук, dilara-isakova@yandex.ru,

А. А. Курмангулов¹, доктор медицинских наук, diaamond@yandex.ru,

И. М. Петров¹, доктор медицинских наук, petrovtokb@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625036, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ Цель – у пациентов с предиабетом оценить уровень подоцина и охарактеризовать его прогностическую роль в части формирования раннего почечного повреждения.

Материал и методы. Основную группу составили 66 пациентов с нарушениями углеводного обмена, средний возраст – $45,4 \pm 6,1$ года. Средний индекс массы тела составил $31,8 \pm 5,9$ кг/м², что соответствует ожирению. 53,0 % участников имели нарушенную гликемию натощак, 37,9 % – нарушенную толерантность к глюкозе. 27,3 % пациентов имели уровень HbA1c в диапазоне 5,7–6,4 % и были выделены в группу сравнения. Моча исследовалась на наличие микроальбуминурии, уровень креатинина определялся стандартными методами с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Концентрация подоцина, а также цистатина С в моче и плазме измерялась с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Результаты и обсуждение. Была продемонстрирована высокая чувствительность подоцина к начальным патологическим изменениям в почках у пациентов с предиабетом. Пороговый уровень подоцина в точке cut-off определялся как 0,162 нг/мл, при превышении данного значения прогнозировался высокий риск развития микроальбуминурии у пациентов с предиабетом.

Заключение. Проведенный анализ открывает новые перспективы для ранней диагностики и предупреждающих мер в части верификации раннего почечного повреждения при углеводных нарушениях, а мониторинг подоцинурии как меры эффективного управления риском почечного повреждения и его прогрессирования у данной категории пациентов.

Ключевые слова: подоцин, предиабет, раннее почечное повреждение.

PODOCIN AS A MARKER OF CHRONIC KIDNEY DAMAGE IN PREDIABETIC PATIENTS

D. N. Isakova, A. A. Kurmangulov, I. M. Petrov

ABSTRACT Objective – to assess podocin levels in patients with prediabetes and characterize its prognostic role in the development of early renal injury.

Material and Methods. 66 patients with carbohydrate metabolism disorders, a mean age being 45.4 ± 6.1 years, were involved in the main group. The mean body mass index was 31.8 ± 5.9 kg/m², which corresponds to obesity. 53.0 % of participants had impaired fasting glycemia, and 37.9% had impaired glucose tolerance. 27.3 % of patients had HbA1c levels in the range of 5.7–6.4 % and were considered as the comparison group. Urine was tested for microalbuminuria, creatinine levels being determined by standard methods followed by the calculation of the glomerular filtration rate by the MDRD formula. The concentration of podocin, as well as cystatin C in urine and plasma, was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with “IFA-Best” test systems (JSC “Vector-Best”, Russia).

Results and Discussion. High sensitivity of podocin to initial pathological changes in the kidneys of patients with prediabetes was observed. The cut-off level of podocin was determined to be 0.162 ng/ml; the excess of this value predicted a high risk of developing microalbuminuria in patients with prediabetes.

Conclusion. The conducted analysis opens new perspectives for early diagnosis and preventive measures concerning the verification of early renal damage in carbohydrate metabolism disorders. Moreover, the monitoring of podcyturia appeared to be a measure of effective risk management of renal damage and its progression in this patient category.

Keywords: podocin, prediabetes, early renal damage.

В последние десятилетия динамика распространения неинфекционных заболеваний характеризуется чрезмерным приростом, среди которых особое место занимает сахарный диабет (СД) 2-го типа [1, 3, 4]. По оценкам экспертов Международной диабетической федерации, к середине XXI века число людей с этим диагнозом может приблизиться к 629 миллионам по всему миру [2, 7].

Развитие СД 2-го типа происходит в течение длительного периода времени, его дебюту предшествуют начальные нарушения метabolизма глюкозы [6]. Уже на стадии выявления данных изменений у трети пациентов обнаруживаются признаки поражения почек [11, 12]. Это подчёркивает важность своевременного выявления не только нарушений углеводного обмена, но и первых признаков повреждения структур почки [8, 10]. Раннее обнаружение таких изменений у пациентов с предиабетом играет ключевую роль в профилактике необратимых осложнений, в частности микрососудистых поражений, а также снижает вероятность перехода в терминальную стадию хронической болезни почек [13].

Изучение начальных признаков дисфункции почек у пациентов с нарушениями гликемии имеет высокую клиническую значимость, поскольку предиабет представляет собой состояние, которое может привести к развитию диабетической нефропатии и хронической болезни почек ещё на этапе до верификации СД [9].

В последние годы научные исследования позволили выявить несколько биологических маркеров, способных отражать повреждение различных сегментов нефrona на самых ранних этапах [13]. Одним из наиболее информативных маркеров, указывающих на поражение канальцевого аппарата почек, является подоцин [14]. Анализ таких биомаркеров у лиц с предиабетом может

стать важным инструментом для прогнозирования течения заболевания и предотвращения развития микроальбуминурии.

Актуальность исследований в этой области также обусловлена необходимостью разработки более эффективных стратегий скрининга и наблюдения за пациентами с нарушениями регуляции уровня глюкозы. Это позволит обеспечить не только подход к прогнозированию и оценке риска, но и своевременно корректировать подходы к профилактике и лечению [5].

Цель настоящего исследования – у пациентов с предиабетом оценить уровень подоцина и охарактеризовать его прогностическую роль в части формирования раннего почечного повреждения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено когортное исследование жителей Тюмени с верифицированным предиабетом согласно критериям ВОЗ. Набор участников осуществлялся в период с 2020 по 2022 год на базе Многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 4».

При включении в основную группу исследования критериями явились: уровень глюкозы в крови натощак в диапазоне от 6,1 до 7,0 ммоль/л, результат перорального глюкозотолерантного тестирования через два часа – от 7,8 до 11,1 ммоль/л, показатель гликированного гемоглобина – ниже 6,5 %, возраст – от 18 лет и старше, а также добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Из исследования были исключены лица с установленным диагнозом СД 1-го или 2-го типа, пациенты в период обострения хронических за-

болеваний, при наличии острых респираторных инфекций, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA, хронической болезни почек 3б–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – менее 45 мл/мин), умеренной и выраженной анемии, печеночной недостаточности средней или тяжелой степени, а также с активными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Основную группу составили 66 пациентов с нарушениями углеводного обмена в возрасте от 41 до 65 лет, средний возраст – $45,4 \pm 6,1$ года. Медианные значения ключевых показателей углеводного обмена: уровень глюкозы натощак – 6,35 [6,2; 6,8] ммоль/л, через два часа после нагрузки – 8,1 [7,0; 9,2] ммоль/л, гликированного гемоглобина (HbA1c) – 5,87 [5,55; 6,2] %. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $31,8 \pm 5,9$ кг/м², что соответствует ожирению. У 68,2 % участников диагностированы нарушения гликемия натощак (НГН), у 31,8 % – нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Пациенты с уровнем HbA1c в диапазоне 5,7–6,4 % были выделены в группу сравнения. Группа контроля включала 38 лиц без метаболических нарушений, которые были сопоставимы по возрасту и полу с представителями основной выборки ($p > 0,05$).

У всех участников оценивали антропометрические параметры: рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), на основании которых рассчитывали ИМТ и индекс талия/бедро (ИТБ). Абдоминальное ожирение определяли при ОТ 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин (IDF, 2005). Показатель ИТБ выше 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин расценивался как центральное ожирение. В исследуемой группе медианы составили: ОТ – 108 [92; 112] см, ОБ – 116 [108; 125] см, ИТБ – 0,95 [0,86; 0,97].

Артериальную гипертензию диагностировали при систолическом артериальном давлении (САД) 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолическом (ДАД) – 90 мм рт. ст. и выше, а также при приеме антигипертензивных препаратов. АГ выявлена у 75,8 % участников: у 45,5 % – 1-й степени, у 30,3 % – 2-й.

Для оценки уровня тревожности использовался опросник Спилбергера – Ханина (STAI).

Лабораторные исследования включали: определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ-вч) методом латекс-

ной турбидиметрии с использованием реактивов BioSystems (Испания) на анализаторе Humalyzer (Human GmbH, Германия). Количественный анализ содержания таких биомаркеров в плазме крови, как грелин, С-пептид, глюкозависимый инсулинотропный пептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагон, инсулин, лептин, резистин, висфатин и ингибитор активатора плазминогена-1, проводился методом мультиплексной проточной цитофлуориметрии на системе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) с использованием набора Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex. Расчет показателей инсулиново-резистентности выполнялся по формуле: НОМА-IR = (глюкоза [ммоль/л] × инсулин [мкЕд/мл]) / 22,5; QUICKI = 1 / (lg (глюкоза [мг/дл]) + lg (инсулин [мкЕд/мл])); НОМА- β = 20 × инсулин / (глюкоза – 3,5). Проводилась оценка липидного и углеводного профилей крови.

Моча исследовалась на наличие микроальбуминурии, уровень креатинина определялся стандартными методами с последующим расчетом СКФ по формуле MDRD. Концентрация подочцина, а также цистатина С в моче и плазме измерялась с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ИФА-Бест» (АО «ИФА-Бест», Россия).

Этические нормы исследования соответствовали положениям Хельсинкской декларации и принципам надлежащей клинической практики. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» (протокол № 95 от 14 ноября 2020 года), все участники подписали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программы SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для сравнения групп применялись непараметрические методы: критерий Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для анализа различий в дискриминантных функциях использовался статистический критерий Уилкса (Λ). Значимость определялась с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона. Построение прогностических моделей вероятности определенного исхода выполнялось при проведении ROC-анализа. Различия считались достоверны-

ми при $p < 0,05$. Для оценки силы ассоциаций и прогностической значимости биомаркеров рассчитывалось отношение шансов с 95-процентным доверительным интервалом (ОШ ДИ 95 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-метаболические особенности у участников исследования, разделенных на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия микроальбуминурии в однократном анализе мочи, представлены в таблице 1.

Среди пациентов с уровнем альбумина в моче в диапазоне 30–300 мг/л преобладали женщины ($p = 0,001$). При верификации нарушений углеводного обмена средний возраст оказался ниже у лиц с микроальбуминурией – 41 [40; 57] год, тогда как у пациентов без признаков поражения почечных канальцев этот показатель составил 49 [37; 58] лет ($p = 0,004$).

У пациентов с предиабетом без выявленной микроальбуминурии наблюдались статистически значимо более низкие ключевые метаболические и функциональные параметры: уровень глюкозы натощак ($p = 0,044$), креатинина ($p = 0,027$), мочевины ($p = 0,033$), а также более высокие значения СКФ ($p = 0,048$) и концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p = 0,033$) (табл. 1).

При сравнении содержания подоцина у пациентов с ранними углеводными нарушениями в зависимости от наличия микроальбуминурии были получены статистически значимые различия, которые характеризовались более высоким уровнем подоцинурии в группе больных с альбуминурией – 0,21 [0,21; 0,23] нг/мл в сравнении с группой лиц с нормоальбуминурией – 0,08 [0,03; 0,13] нг/мл ($p = 0,009$) (табл. 2).

Медиана концентрации подоцина достигала максимальных значений у женщин (0,08 нг/мл, $p = 0,029$) (рис. 1, 2).

Таблица 1. Клинико-метаболические показатели у пациентов с ранними нарушениями гликемии в зависимости от наличия микроальбуминурии

Параметры	Ранние нарушения углеводного обмена (n = 66)		p
	A0 (n = 48)	A1 (n = 18)	
Пол, абс/%	мужской	81 (39,1)	0,046**
	женский	126 (60,9)	
Возраст, лет	47 [38,5; 59]	51 [43; 57]	0,371
Возраст дебюта РНУО, лет	49 [37; 58]	42 [40,5; 55]	0,044*
Длительность РНУО, лет	2 [1; 3]	2 [2; 2,5]	0,751
ИМТ, кг/м ²	30,8 [28,5; 33,9]	29,7 [28,9; 31,9]	0,981
САД, мм рт. ст.	146 [131; 165]	146 [135; 146]	0,425
ДАД, мм рт. ст.	85 [80; 90]	83 [80; 93]	0,935
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,2 [5,9; 6,5]	6,6 [6,05; 6,7]	0,044*
Гликемия через 2 ч после 75 г глюкозы, ммоль/л	8,1 [7,0; 9,2]	8,3 [7,8; 9,2]	0,442
HbA1c, %	5,8 [5,5; 6,0]	5,9 [5,6; 6,0]	0,86
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,3]	6,2 [4,1; 6,5]	0,96
ЛПНП, ммоль/л	3,7 [2,7; 4,3]	4,7 [2,3; 4,7]	0,96
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	0,85 [0,8; 0,9]	0,033*
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,2]	2,0 [1,5; 2,3]	0,86
Креатинин, мкмоль/л	80 [72; 81]	82 [80; 93]	0,027*
Мочевина, ммоль/л	4,2 [4,1; 6,6]	6,7 [5,0; 8,0]	0,033*
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (по формуле MDRD)	70 [66; 80]	61 [62; 83]	0,048*
НОМА-IR, глюкоза [ммоль/л] × инсулин [мкЕд/мл] ÷ 22,5	3,5 [0,2; 8,2]	6,2 [4,4; 6,3]	0,427
НОМА-β,20 × инсулин [мкЕд/мл] ÷ (глюкоза [ммоль/л] - 3,5)	96,7 [6,7; 230,0]	157,2 [116,6; 225,9]	0,442
QUICKI, 1 ÷ (lg (глюкоза [мг/дл]) + lg (инсулин [мкЕд/мл]))	0,472 [0,407; 0,558]	0,466 [0,465; 0,514]	0,458

Примечание. * – $p < 0,05$, статистическая значимость определена с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни; ** – $p < 0,05$, с использованием таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона.

Средний возраст пациентов, у которых СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (проба Реберга), составил 54 [43; 60] года, а у лиц с нормальной и умеренно

сниженной СКФ – 44 [38; 58] года ($p = 0,046$). Пациенты с углеводными нарушениями и уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имели статистиче-

Таблица 2. Уровень подоцина у пациентов с ранними углеводными нарушениями

Анализируемый параметр	Ранние нарушения углеводного обмена (n = 66)		HbA1c ≥ 5,7% (n = 44)	ГК (n = 38)	p
	НГН (n = 45)	НТГ (n = 21)			
	Me [Q ₁ ; Q ₃]				
Подоцин, нг/мл	0,08 [0,02; 0,17]	0,08 [0,04; 0,15]	0,08 [0,02; 0,11]	0,06 [0; 0,08]	p ₁₋₄ = 0,012* p ₂₋₄ = 0,01* p ₃₋₄ = 0,022*

Примечание.* – $p < 0,05$, – $p < 0,05$, статистическая значимость определена с использованием непараметрического Краскела – Уоллеса.

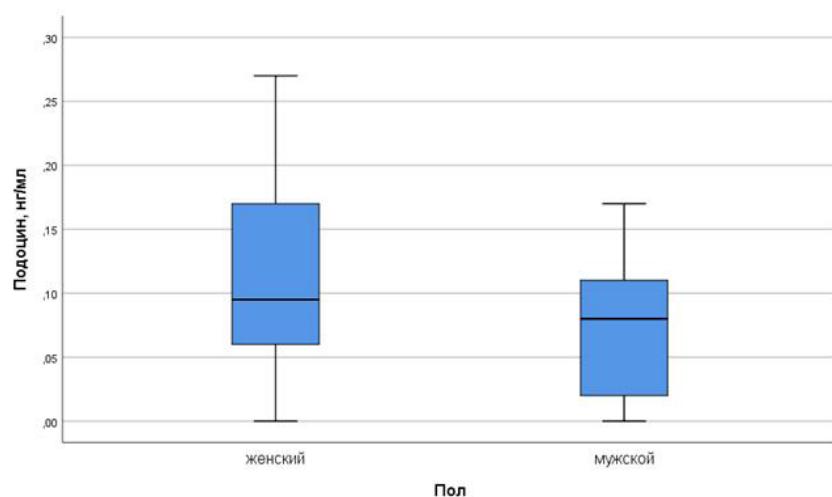


Рис. 1. Гендерные и возрастные различия уровня подоцина у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена

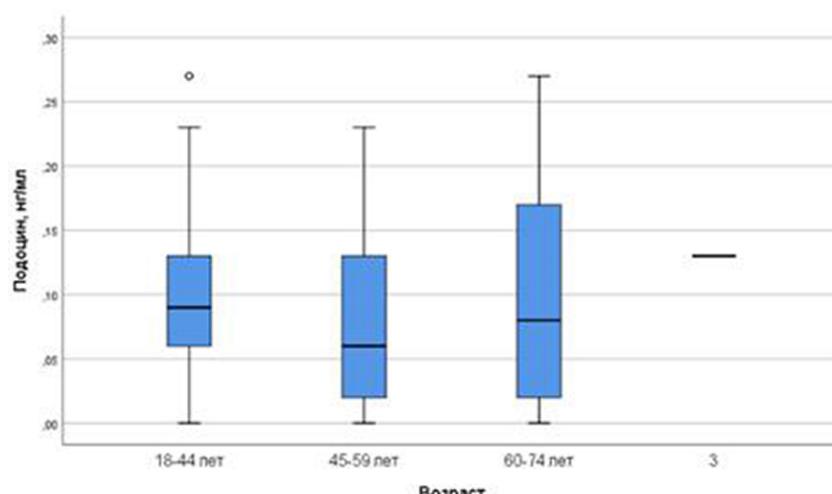


Рис. 2. Возрастные различия уровня подоцина у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена

ски значимо более высокие клинико-метаболические показатели (САД, ДАД, гликемии натощак, HbA1c, общего холестерина, креатинина, альбумина в разовой порции мочи).

До 30 % пациентов с углеводными нарушениями к моменту постановки диагноза имели симптомы почечного повреждения. Следовательно, патогенетический каскад развития нефропатии начинался задолго до стойкого повышения уровня глюкозы в крови. В настоящее время известен ряд маркеров раннего почечного повреждения, определяемых как в плазме крови, так и в моче. При сравнении уровня биомаркеров раннего почечного повреждения у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена было выявлено повышение уровня подоцина ($p = 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Межгрупповых различий среди пациентов с диагностированной НГН, НТГ и уровнем HbA1c более 5,7% выявлено не было (см. табл. 2).

При оценке корреляционных связей между маркерами раннего почечного повреждения и уровнем альбуминурии и СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, были обнаружены прямые связи средней силы по Чеддоку в отношении уровня подоцина ($r = 0,57$, $p < 0,001$), а также уровня подоцина и альбумина в разовой порции мочи ($r = 0,5$, $p = 0,003$) (см. рис. 2).

Для выявления диагностического порога уровня подоцина, ассоцииированного с повреждением почек и предрасполагающего к развитию альбуминурии, был проведён ROC-анализ с построением однофакторных прогностических моделей для подоцина ($p < 0,001$). Площадь под кривой (AUC) зависимости между концентрацией подоцина в плазме и наличием микроальбуминурии составила 0,957 ($\pm 0,016$) (95 % ДИ: 0,926–0,988), что указывает на высокую прогностическую точность показателя. Оптимальное пороговое значение (cut-off) для подоцина определено на уровне 0,16 нг/мл. Превышение этого значения связано со значительным повышением риска развития микроальбуминурии. Чувствительность – 100 %, специфичность – 82,6 %.

При оценке прогностического потенциала биомаркера в отношении снижения клубочковой фильтрации в ходе проведения ROC-анализа была установлена статистически значимая связь между уровнем подоцина и вероятностью снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,017$). Площадь под кривой составила 0,766 ($\pm 0,061$) усл. ед.

(95 % ДИ: 0,647–0,885). Критическое значение подоцина, при котором возрастает риск снижения фильтрационной функции почек, составляет 0,05 нг/мл. Чувствительность и специфичность модели – 71,4 и 70,1 % соответственно (рис. 3).

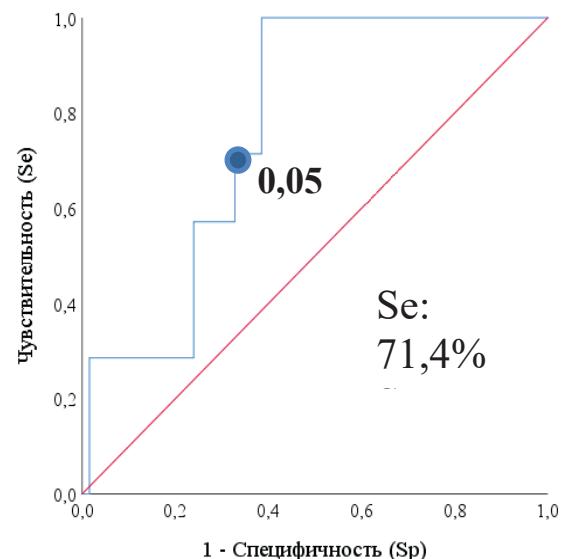


Рис. 3. Прогностическая значимость концентрации подоцина в отношении риска снижения скорости клубочковой фильтрации – менее 60 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD)

ВЫВОДЫ

1. Пороговый уровень подоцина в точке cut-off, равный 0,16 нг/мл, прогнозирует высокий риск развития микроальбуминурии (чувствительность – 100 %, специфичность – 82,6 % ($p < 0,001$)).
2. При превышении порогового уровня подоцина в точке cut-off, равного 0,05 нг/мл, прогнозируется высокий риск существенного снижения скорости клубочковой фильтрации (ниже 60 мл/мин/1,73 м²). Чувствительность модели составила 71,4 %, специфичность – 70,1 %.
3. В ходе проведенного исследования была продемонстрирована высокая чувствительность подоцина к начальным патологическим изменениям в почках у пациентов с предиабетом. Это открывает новые перспективы для ранней диагностики и применения превентивных мер в части верификации раннего почечного повреждения при углеводных нарушениях, а мониторинг подоцинурии – как меры эффективного управления риском почечного повреждения и его прогрессирования у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова С.А., Азисова Э.М., Исакова Д.Н., Курмангулов А.А. Сложности диагностики нарушений углеводного обмена в условиях первичного звена здравоохранения. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(102):87-90. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-2-87-90>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.21. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221.
3. Исакова Д.Н., Петров И.М., Евгеньева Е.А., Трошина И.А., Платицына Н.Г. Оценка расстройств пищевого поведения у пациентов с метаболическими нарушениями. Человек. Спорт. Медицина. 2023;23(2):91-98. <https://doi.org/10.14529/hsm230211>.
4. Карпушин Д.И., Мироненко Т.В., Харченко О.С. Новые подходы в лечении пациентов с автономной полиневропатией сердца и сахарным диабетом 2 типа // Вестник Ивановской медицинской академии. 2024;29(3):22-28. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2024_29_3_22.
5. Курмангулов А.А., Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н. Особенности пищеварения в кишечнике у людей с метаболическим синдромом. Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(181):119-122.
6. Малышкина А.И., Афонина В.А., Батрак Н.В. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета при угрожающем позднем выкидыше во втором триместре гестации. Вестник Ивановской медицинской академии. 2023;28(3):10-17. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2023_28_3_10.
7. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. JAMA. 2016;316(6):602-610.
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1): S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S001>.
9. Battisti WP, Palmisano J, Keane WE. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes: relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. Clin Chem Lab Med. 2003 Sep;41(9):1174-1181. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.181>.
10. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. URL: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas8th-edition.html>.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>.
12. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, Cooper ME. The prognosis and implications of impaired glucose metabolism on chronic kidney disease progression. Kidney Int. 2020;97(5):1028-1036. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.013>.
13. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:543-551. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg028>.
14. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes. 2005;54(6):1626-1634. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1626>.