

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.2.2237>

ПОДОЦИН – РАННИЙ БИОМАРКЕР АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.Н. Василькова¹, Т.В. Мохорт², И.Ю. Пчелин³, Н.А. Первышин⁴, Я.А. Боровец⁵

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь¹

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия³

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия⁴

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь⁵

email: olga.n.vasilkova@gmail.com

УДК 616.13-004.6:616.379-008.64

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, подоцин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. О.Н. Василькова, Т.В. Мохорт, И.Ю. Пчелин, Н.А. Первышин, Я.А. Боровец. Подоцин – ранний биомаркер атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 2, С. 2237–2242.

Введение. Диабетическая нефропатия, с одной стороны, одна из наиболее частых причин терминальной стадии хронической болезни почек при сахарном диабете (СД), а с другой стороны, фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В рутинной практике для оценки функции почек и сердечно-сосудистого риска традиционно используется микроальбумин, однако, в настоящее время выделяют множество маркеров, ассоциированных с ренальной дисфункцией, одним из которых является подоцин. В связи с этим становится актуальным изучение подоцина с целью прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД в будущем.

Цель исследования. Изучить связь уровней подоцина с атеросклеротическим поражением артерий у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 316 пациентов с СД 2 типа, медиана возраста 66,00 [60,00; 72,00] лет. Проводилось стандартное обследование с оценкой уровней подоцина в моче и ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Результаты. Уровни подоцина у пациентов с СД 2 типа были достоверно выше по сравнению с группой контроля (0,615 [0,320; 1,892] против 0,240 [0,140; 0,300] нг/мл, $p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа взаимосвязи подоцина и КИМ ОСА нами была установлена замет-

ной тесноты прямая связь ($r = 0,524$ для КИМ справа и $r = 0,518$ для КИМ слева при $p < 0,001$). Методом бинарной логистической регрессии была определена достоверная связь подоцина с КИМ ОСА, так при увеличении подоцина на 1 нг/мл шансы утолщения КИМ увеличивались в 3,028 раза. Уровень подоцина $\geq 0,806$ нг/мл ассоциировался с вероятностью утолщения КИМ с чувствительностью и специфичностью 71,0% и 81,0%, соответственно (AUC ROC $0,778 \pm 0,047$ с 95% ДИ: 0,686 – 0,871, $p < 0,001$).

Заключение. Подоцин в моче может рассматриваться в качестве раннего маркера атеросклероза у пациентов с СД 2 типа, с чувствительностью 71% и специфичностью 81%.

Участие авторов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Василькова О.Н., Мохорт Т.В., – концепция и дизайн исследования, редактирование, Пчелин И.Ю., Первышин Н.А., Боровец Я.А. – сбор и обработка данных, написание работы.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: получены письменное информированное согласие у всех пациентов на проведение исследования и разрешение на анонимное опубликование результатов.

PODOCIN AS AN EARLY BIOMARKER OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V. Vasilkova¹, T. Mokhort², I. Pchelin³, N.A. Pervyshin⁴, Y.A. Borovets⁵

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus¹

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia³

Samara State Medical University, Samara, Russia⁴

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus⁵

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis, podocin.

FOR REFERENCES. V. Vasilkova, T. Mokhort, I. Pchelin, N.A. Pervyshin, Y.A. Borovets. Podocin as an early biomarker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 2, pp. 2237–2242.

Introduction. Diabetic nephropathy, on the one hand, is one of the most common causes of end-stage chronic kidney disease in diabetes mellitus (DM), and on the other hand, a risk factor for the development of cardiovascular complications. Microalbumin has traditionally been used in routine practice to assess renal function and cardiovascular risk, however, many markers are now being identified that are associated with renal dysfunction, one of which is podocin. In this regard, it becomes relevant to study podocin in order to predict the risk of developing cardiovascular diseases in diabetes in the future.

Purpose. To study the relationship between podocin levels and atherosclerotic arterial lesions in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study included 316 patients with type 2 diabetes, median age 66.00 [60.00; 72.00] years. The investigation of patients included a standard examination with assessment of podocin levels in urine and ultrasound examination of the brachiocephalic arteries with determination of intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA).

Results. Podocin levels in patients with DT2 were significantly higher compared to the control group (0.615 [0.320; 1.892] vs. 0.240 [0.140; 0.300] ng/ml, $p < 0.001$). When conducting a correlation analysis of the relationship between podocin and IMT CCA, we established a close direct relationship ($r = 0.524$

for IMT on the right and $r = 0.518$ for IMT on the left with $p < 0.001$). Using the binary logistic regression method, a significant association of podocin with IMT CCA was determined, so with an increase in podocin by 1 ng/ml, the chances of IMT thickening increased by 3.028 times. When assessing the probability of IMT thickening using ROC analysis, a cut-off point for podocin of 0.806 ng/ml was obtained, with a sensitivity and specificity of 71.0% and 81.0%, respectively. The area under the ROC curve was 0.778 ± 0.047 with 95% CI: 0.686 – 0.871, $p < 0.001$.

Conclusion. Urinary podocin in urine can be considered as an early marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes, with a sensitivity of 71% and specificity of 81%.

The authors reported no conflicts of interest related to this article.

Authors' contribution: V. Vasilkova, T. Mokhort – concept and design of this study, formation of results; I. Pchelin, N.A. Pervyshin, Y.A. Borovets – collecting and processing data, paper editing.

Ethical statement: this study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from patients to perform research and permission to anonymously publish the results.

Введение

Известно, что микроальбуминурия является не только важным индикатором раннего поражения почек, но и маркером сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, что объясняется общими механизмами, связанными с генерализованной эндотелиальной дисфункцией [1]. Незначительное повышение уровней альбумин/креатинин (А/К) в моче достоверно указывают на повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные случаи, а появление протеинурии свидетельствует о дальнейшем ухудшении состояния сосудов и, следовательно, увеличивает этот риск [2].

Известно, что частота развития атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом (СД) в 2–4 раза превышает популяционную [3]. Повышению данного риска способствует большее количество патологических процессов, в том числе и нарушение функции почек [4].

В настоящее время в качестве альтернативных маркеров диабетической нефропатии выделяют ряд молекул, одной из которых является подоцин – мембранный белок, экспрессирующийся в щели диафрагмы подоцита [5, 6]. В отличие от экскреции альбумина, которая маскируется реабсорбцией в проксимальных канальцах, подоцинурия выявляется в моче на очень ранних стадиях повреждения эндотелия сосудов [7]. Предполагается, что увеличение количества подоцитов в моче может служить ранним биомаркером системной эндотелиальной дисфункции задолго до появления умеренной альбуминурии и, следовательно, может способствовать более ранней диагностике пациентов с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования

Изучить связь уровней подоцина с атеросклеротическим поражением артерий у пациентов с СД 2 типа.

Материалы и методы

Обследовано 316 пациентов (126 мужчин и 190 женщин) с СД 2 типа, медиана возраста составила 66,00 [60,00; 72,00] лет. Контрольную группу составили 65 человек без нарушений углеводного обмена, медиана возраста 65,00 [52,00; 69,00] лет.

Критериями включения были: информированное согласие пациента, СД 2 типа в анамнезе, возраст > 25 лет. Критерии исключения: заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся манифестным нарушением функции, острые коронарные события, эпизоды тромбоэмболии легочной артерии, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до начала исследования, патологически измененный мочевого осадок, первично-почечная патология недиабетического генеза. Глюкозоснижающая терапия включала препараты сульфонилмочевины, бигуаниды и/или инсулинотерапию. Сопутствующая терапия (гипотензивная, гиполипидемическая) была максимально стандартизирована с целью исключить дополнительные влияния на результаты исследования.

Лабораторное обследование включало определение липидного спектра крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина и альбумин/креатинин (А/К) в моче. Подоцин в моче

определялся методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Cloud-Clone Corp., США) на базе лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

С целью оценки структурно-функциональных особенностей сосудистого русла всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА). Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) рассчитывали, как расстояние между внутренней поверхностью интимы и наружной поверхностью.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Корреляционный анализ осуществлялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Построение прогностической модели вероятности опре-

деленного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости и определения точки отсечения количественного признака применялся ROC-анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов исследуемой группы и группы контроля представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий по возрасту между группами получено не было (66,00 [60,00; 72,00] лет в группе с СД 2 типа и 65,00 [52,00; 69,00] лет – в контрольной). У пациентов с СД 2 типа отмечались достоверно более высокие уровни креатинина

Показатели	СД2/Группа сравнения		p
	Группа сравнения n = 65	СД 2 типа n = 316	
Возраст, лет	65,00 [52,00; 69,00]	66,00 [60,00; 72,00]	0,07
Длительность СД, лет	0,00 [0,00; 0,00]	12,00 [8,00; 16,00]	< 0,001*
ИМТ, кг/м ²	29,0 [25,2; 32,8]	32,8 [28,5; 36,8]	< 0,001*
САД, мм рт ст	120,0 [110,0; 140,0]	140,0 [130,0; 150,0]	< 0,001*
ДАД, мм рт ст	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	69,00 [61,00; 78,00]	82,00 [69,00; 126,25]	< 0,001*
HbA1c, %	4,90 [4,60; 5,30]	8,40 [7,50; 9,33]	< 0,001*
ОХ (ммоль/л),	4,90 [3,93; 6,10]	5,20 [4,60; 6,20]	0,012*
ТГ, ммоль/л	1,09 [0,90; 1,59]	1,90 [1,35; 2,50]	< 0,001*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,53 [2,01; 3,45]	3,19 [2,60; 3,82]	< 0,001*
КИМ ОСА слева, мм	0,80 [0,67; 0,90]	0,91 [0,90; 1,06]	< 0,001*
КИМ ОСА справа, мм	0,80 [0,62; 0,90]	0,90 [0,86; 1,00]	< 0,001*
А/К, мг/ммоль	0,84 [0,57; 1,32]	6,41 [2,56; 21,32]	< 0,001*
Пододцин, нг/мл	0,24 [0,14; 0,30]	0,62 [0,32; 1,89]	< 0,001*

Таблица 1.
Характеристика пациентов исследуемой группы и группы контроля, Me [25;75]

Indicators	DT2/Control group		p
	Control group n = 65	Type 2 DM n = 316	
Age, yrs	65.00 [52.00; 69.00]	66.00 [60.00; 72.00]	0.07
DM duration, yrs	0.00 [0.00; 0.00]	12.00 [8.00; 16.00]	< 0.001*
BMI, kg/m ²	29.0 [25.2; 32.8]	32.8 [28.5; 36.8]	< 0.001*
SBP, mm Hg	120.0 [110.0; 140.0]	140.0 [130.0; 150.0]	< 0.001*
DBP, mm Hg	80.0 [70.0; 90.0]	80.0 [80.0; 90.0]	0.001*
Creatinine, umol/l	69.00 [61.00; 78.00]	82.00 [69.00; 126.25]	< 0.001*
HbA1c, %	4.90 [4.60; 5.30]	8.40 [7.50; 9.33]	< 0.001*
TC, mmol/l	4.90 [3.93; 6.10]	5.20 [4.60; 6.20]	0.012*
TG, mmol/l	1.09 [0.90; 1.59]	1.90 [1.35; 2.50]	< 0.001*
LDL-C, mmol/l	2.53 [2.01; 3.45]	3.19 [2.60; 3.82]	< 0.001*
CCA IMT left, mm	0.80 [0.67; 0.90]	0.91 [0.90; 1.06]	< 0.001*
CCA IMT right, mm	0.80 [0.62; 0.90]	0.90 [0.86; 1.00]	< 0.001*
A/C, mg/mmol	0.84 [0.57; 1.32]	6.41 [2.56; 21.32]	< 0.001*
Podocin, ng/ml	0.24 [0.14; 0.30]	0.62 [0.32; 1.89]	< 0.001*

Table 1.
Characteristics of study participants and control group, Me [25;75]

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи подоцина и КИМ ОСА

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Подоцин – КИМ справа	0,524	Заметная	< 0,001*
Подоцин – КИМ слева	0,518	Заметная	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Table 2. Results of correlation analysis of the interaction between podocin and CCA IMT

Indicator	Characteristics of the correlation relationship		
	ρ	Cheddock correlation ratio	ρ
Podocin – IMT right	0.524	Moderate	< 0.001*
Podocin – IMT left	0.518	Moderate	< 0.001*

* – differences in indicators are statistically significant (p < 0.05).

(82,00 [69,00; 126,25] мкмоль/л против 69,00 [61,00; 78,00] мкмоль/л в группе контроля), А/К (6,41 [2,56; 21,32] мг/ммоль против 0,84 [0,57; 1,32] мг/ммоль в группе контроля) и показателей липидного спектра крови. Пациенты исследуемой группы также характеризовались достоверно более высокими уровнями подоцина по сравнению с группой контроля (0,615 [0,320; 1,892] против 0,240 [0,140; 0,300] нг/мл, p < 0,001).

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи подоцина и КИМ ОСА нами была установлена заметной тесноты прямая связь (таблица 2).

Для определения вероятности утолщения КИМ методом бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель. Полученная регрессионная модель объясняла 25,8% наблюдаемой дисперсии КИМ и являлась статистически значимой (p = 0,007). Как видно из данных таблицы, при увеличении подоцина на 1 нг/мл шансы утолщения КИМ увеличивались в 3,028 раза (таблица 3, рисунок 2).

При оценке зависимости вероятности утолщения КИМ от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Площадь под ROC-кривой составила 0,778 ± 0,047 с 95% ДИ: 0,686 – 0,871, p < 0,001.

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена,

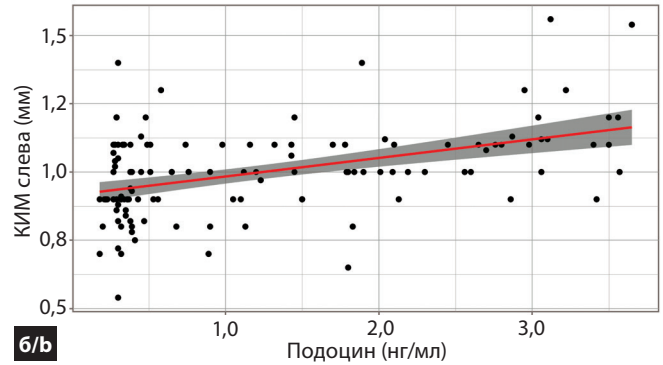
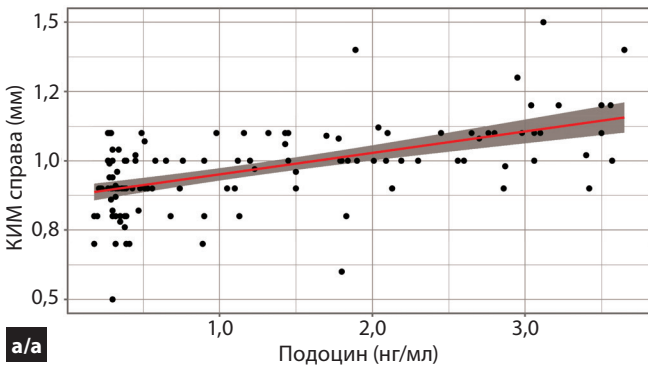
составило 0,806. Утолщение КИМ прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 71,0% и 81,0%, соответственно.

Достижения в молекулярной медицине подтвердили важную роль подоцитов в процессах, предшествующих развитию альбуминурии и протеинурии [8, 9]. Несмотря на их способность адаптироваться к различным физиологическим условиям, подоциты крайне уязвимы к повреждениям. Под воздействием множества факторов, таких как гипергликемия, оксидативный стресс, а также ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатно-адреналовая системы, подоциты претерпевают структурно-функциональные изменения, что приводит к их отслоению от базальной мембраны клубочка и высвобождению в мочевое пространство. Это может проявляться как наличие целых клеток в моче (подоцитурия) [10, 11]. Причем данные изменения могут наблюдаться даже при небольшой продолжительности СД, что способствует использованию подоцина в качестве маркера для мониторинга ренокардиальной дисфункции при СД.

В данной работе мы показали, что подоцитурия может быть маркером эндотелиальной дисфункции. Наши результаты аналогичны результатам исследования, где у пациентов с СД была обнаружена достоверная связь атеросклероза с повышенной экспрес-

Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость КИМ ОСА справа (а) и КИМ ОСА слева (б) от подоцина

Figure 1. Regression line characterizing the dependence of CIMT to the right (a) and CIMT to the left (b) of podocin



Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Пол: мужской пол	0,548; 0,198–1,516	0,246	0,368; 0,110–1,236	0,106
Возраст	1,003; 0,954–1,055	0,898	0,972; 0,911–1,037	0,390
Длительность СД	1,067; 0,987–1,154	0,103	1,083; 0,989–1,185	0,085
САД	0,996; 0,969–1,023	0,762	0,981; 0,946–1,015	0,271
HbA1c	1,367; 0,929–2,014	0,113	1,269; 0,846–1,904	0,250
ХС-ЛПНП	1,443; 0,856–2,433	0,168	1,180; 0,673–2,069	0,563
Подоцин	2,797; 1,265–6,184	0,011*	3,028; 1,108–8,273	0,031*
A/K	1,035; 0,999–1,074	0,060	1,016; 0,976–1,057	0,428

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Predictors	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Gender: male	0,548; 0,198–1,516	0,246	0,368; 0,110–1,236	0,106
Age	1,003; 0,954–1,055	0,898	0,972; 0,911–1,037	0,390
DM duration	1,067; 0,987–1,154	0,103	1,083; 0,989–1,185	0,085
SAP	0,996; 0,969–1,023	0,762	0,981; 0,946–1,015	0,271
HbA1c	1,367; 0,929–2,014	0,113	1,269; 0,846–1,904	0,250
LDL-C	1,443; 0,856–2,433	0,168	1,180; 0,673–2,069	0,563
Podocin	2,797; 1,265–6,184	0,011*	3,028; 1,108–8,273	0,031*
A/C	1,035; 0,999–1,074	0,060	1,016; 0,976–1,057	0,428

Таблица 3. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью утолщения КИМ ОСА

Table 3. Characteristics of the relationship between model predictors and the probability of thickening of IMT CCA

сией мРНК подоцина, по сравнению с пациентами с нормальным или пониженным уровнем мРНК подоцина ($1,89 \pm 2,00$ против $1,12 \pm 1,47$, соответственно, $p = 0,03$), а пациенты с СД 2 типа и инфарктом миокарда или аорто-коронарным шунтированием в анамнезе, с повышенными уровнями мРНК подоцина, имели в 4,67 раза больший риск обструктивного коронарного атеросклероза, чем пациенты с СД 2 типа без анамнеза ССЗ [7]. Кроме того, у пациентов, у которых при последующем наблюдении развились сердечно-сосудистые заболевания, наблюдалось значительное прогрессирующее повышение уровней мРНК подоцина, что подчеркивает эффективность этого биомаркера в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с альбуминурией [ОР для подоцина и А/К составили 15,9, 95% ДИ 6,1–41 и 1,17, 95% ДИ 1,01–1,36, соответственно].

Следует отметить несколько лимитирующих факторов в нашем исследовании. Во-первых, мы не изучали влияние гипотензивной терапии. Известно, что протективные эффекты иАПФ и БРА обусловлены снижением и системного артериального давления и давления в капиллярах клубочков [12, 13]. В упоминаемом выше исследовании, среди тех пациентов, кто не получал иАПФ/БРА, и уровнем мРНК подоцина > 3 , был обнаружен более высокий риск обструктивного атеросклероза (ОШ = 3,31; 95%ДИ 1,13–9,69).

Во-вторых, мы не изучали роль подоцина у недиабетических пациентов. Поэтому эффективность подоцинурии, по сравнению с А/К, в качестве маркера эндотелиальной

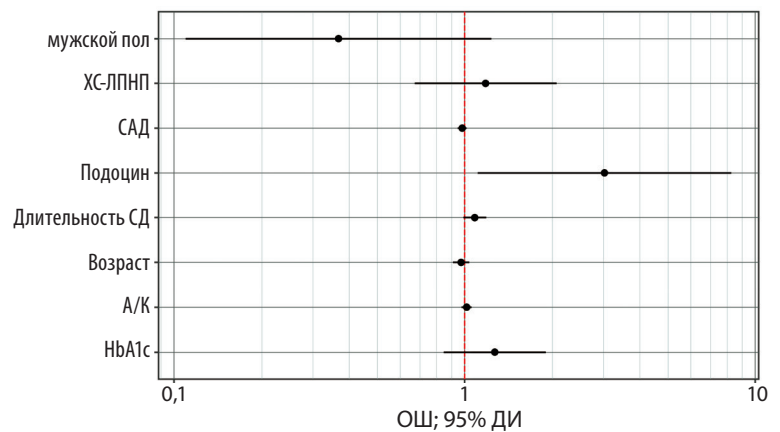


Рисунок 2. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов КИМ ОСА

Figure 2. Odds ratio estimates with 95% CI for the studied predictors of CCA IMT

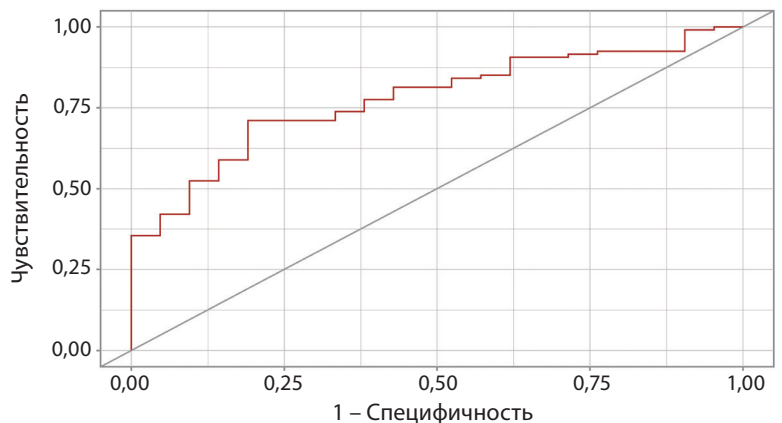


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности КИМ от значения логистической функции P

Figure 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of IMT on the value of the logistic function P

дисфункции у лиц, не страдающих диабетом, может быть подвергнута сомнению. В нашем исследовании у пациентов с СД 2 типа шансы утолщения КИМ увеличивались в 3,028 раза при увеличении подоцина на 1 нг/мл. Мы полагаем, что данная связь будет наблюдаться и у лиц без СД. Однако, для доказательства данной концепции необходимы будущие более обширные проспективные исследования.

Проведенное нами исследование подчеркивает потенциальную важность определения подоцина мочи в качестве суррогатного маркера системного микроваскулярного повреждения. По сравнению с А/К, подоцинурия может быть более точным биомаркером наличия доклинического системного повреждения сосудов, впоследствии проявляющегося в виде явных сердечно-сосудистых

событий. К тому же, определение подоцина в моче поможет выявить пациентов из группы риска раньше, до появления умеренной альбуминурии, что представляет ценную возможность для профилактических вмешательств.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало взаимосвязь между увеличением концентрации подоцина и утолщением КИМ, и, соответственно, прогрессированием атеросклероза. Эта связь наблюдалась независимо от традиционных факторов риска. Таким образом, подоцин в моче может рассматриваться в качестве раннего маркера атеросклероза у пациентов с СД 2 типа.

REFERENCES

1. Strain W.D., Paldánus P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, vol. 20(1), pp. 120. doi: 10.1186/s12933-021-01307-5.
2. Gimeno-Orma J.A., Molinero-Herguedas E., Sánchez-Vaño R., et al. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, vol. 74(1), pp. 103-109. doi: 10.1016/j.diabres.2006.03.008.
3. Lamprou S., Koletsos N., Mintzioti G. et al. Microvascular and Endothelial Dysfunction in Prediabetes. *Life (Basel)*, 2023, vol. 13(3), pp. 644. doi: 10.3390/life13030644.
4. Nonterah E.A., Boateng D., Crowther N.J., et al. Carotid Atherosclerosis, Microalbuminuria, and Estimated 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Sub-Saharan Africa. *JAMA Netw Open*, 2022, vol. 5(4), pp. e227559. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7559.
5. Vasilkova V., Pchelina I., Bayrasheva V., et al. The role of inflammatory markers and growth factors in progression of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *J Renal Inj Prev*, 2024, vol. x(x), pp. e32188. doi: 10.34172/jrip.2023.31188.
6. Butt L., Unnersjö-Jess D., Reilly D., et al. In vivo characterization of a podocyte-expressed short podocin isoform. *BMC Nephro*, 2023, vol. 24(1), pp.378. doi: 10.1186/s12882-023-03420-x.
7. Eid A.A., Habib R.H., Chehab O., et al. Podocyturia: an earlier biomarker of cardiovascular outcomes. *Sci Rep*, 2022, vol. 12(1), pp. 21563. doi: 10.1038/s41598-022-26162-6.
8. Granier C., Makni K., Molina L. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, vol. 23, pp. 792-799. doi: 10.1093/ndt/gfm834.
9. Bobkova I.N., Shchukina A.A., Shestakova M.V. Clinical significance of determining urinary excretion of nephrin and podocin in patients with diabetes mellitus. *Clinical pharmacology and therapy*, 2017, vol. 26(5), pp. 31-36.
10. Bobkova I.N., Shestakova M.V., Schukina A.A. Diabetic nephropathy - focus on podocytes damage. *Nephrology (saint-petersburg)*, 2015, vol. 2(19), pp. 33-44.
11. Reddy G.R., Kotlyarevska K., Ransom R.F. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, vol. 17, pp. 32-36. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f2904d.
12. Kriz, W. Podocytes as a target for treatment with ACE inhibitors and/or angiotensin-receptor blockers. *Kidney Int*, 2004, vol. 65, pp. 333-334. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00421.x.
13. Toto R.D., Rinner S., Ram C.V. ACE inhibitors and target organ protection. An expanded role for these antihypertensive agents? *Postgrad Med*, 2004, vol. 116(2), pp. 11-6,19-22,48. doi: 10.3810/pgm.2004.08.1567.

Поступила 13.08.2024