

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 3(3):206–211

Hellenic Journal of Atherosclerosis 3(3):206–211

## Η ποδοκυτουρία ως πρώιμος δείκτης διαβητικής νεφροπάθειας Πρόδρομα αποτελέσματα

Ε. Λιουδάκη,<sup>1,2</sup> Κ. Στυλιανού,<sup>1,3</sup> Μ. Παντερή,<sup>2</sup>  
Χ. Χουλάκη,<sup>4</sup> Ε. Δαφνής,<sup>1,3</sup> Ε. Γανωτάκης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Κρήτης

<sup>2</sup>Κλινική Γενικής Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Ηρακλείου

<sup>3</sup>Κλινική Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Ηρακλείου, Πανεπιστήμιο Κρήτης,

<sup>4</sup>Εργαστήριο Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και  
Αλλεργιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Κρήτη

## Podocyturia as an early marker of diabetic nephropathy Primary results

E. Lioudaki,<sup>1,2</sup> K. Stylianou,<sup>1,3</sup> M. Panteri,<sup>2</sup>  
Ch. Choulaki,<sup>4</sup> E. Daphnis,<sup>1,3</sup> E. Ganotakis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Nephrology, School of Medicine, University of  
Crete

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, University Hospital of  
Heraklion, University of Crete

<sup>3</sup>Department of Nephrology, University Hospital of Heraklion,  
University of Crete

<sup>4</sup>Laboratory of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy,  
School of Medicine, University of Crete, Crete

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η προσβολή των ποδοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσουμε την παρουσία ποδοκυτταρικών δεικτών στα ούρα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αλλά χωρίς ΔΝ.

**ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 79 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και 20 υγιείς μάρτυρες. Έγινε ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των mRNA τριών ειδικών ποδοκυτταρικών δεικτών και καταγράφηκαν τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών και των μαρτύρων.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** mRNA συναπτοποδίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα τόσο των διαβητικών όσο και των μαρτύρων. mRNA νεφρίνης και/ή ποδοσίνης ανιχνεύθηκε σε 39 ασθενείς με ΣΔ και σε 5 μάρτυρες. Οι περισσότεροι από τους διαβητικούς ασθενείς είχαν φυσιολογική απέκκριση λευκοματίνης στα ούρα. Οι διαβητικοί ασθενείς με ανιχνεύσιμα επίπεδα 2 ή 3 ποδοκυτταρικών δεικτών στα ούρα δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνους με έκφραση μόνο συναπτοποδίνης ως προς τα χαρακτηριστικά τους. Τα επίπεδα mRNA συναπτοποδίνης των διαβητικών παρουσίασαν ασθενή αλλά στατιστικά

**AIM:** Podocyte injury plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. The aim of the present study was to examine whether patients with diabetes mellitus (DM) but without overt diabetic nephropathy may present podocyte markers in urine suggestive of early podocyte injury.

**MATERIAL-METHODS:** Seventy-nine patients with DM and 20 healthy controls were studied. The mRNA abundance of 3 podocyte-specific markers in urinary sediment was measured with real-time quantitative PCR. Clinical and laboratory parameters of both groups were recorded.

**RESULTS:** Synaptopodin mRNA was detected in urinary sediment of all diabetics and healthy controls. Urinary expression of nephrin and/or podocin was reported in half of the diabetic patients, most of whom were normoalbuminuric. Among healthy controls, 5 had detectable levels of nephrin and/or podocin mRNA in urine. Diabetic patients with urinary expression of 2 or 3 podocyte markers did not differ significantly with regard to clinical and demographic characteristics from those with sole synaptopodin urinary expression. Urinary synaptopodin mRNA levels

Ειρήνη Λιουδάκη

Εργαστήριο Νεφρολογίας, Ιατρική σχολή,  
Πανεπιστήμιο Κρήτης, 710 03 Βούτες, Ηράκλειο  
Τηλ.: 6976 769 821, 2810 394 568  
e-mail: lioudaki\_irini@yahoo.gr

Eirini Lioudaki

Laboratory of Nephrology, School of Medicine,  
University of Crete, Voutes, Heraklion, GR-710 03  
Tel.: +30 6976 769 821, +30 2810 394 568  
e-mail: lioudaki\_irini@yahoo.gr

σημαντική θετική συσχέτιση με τη διάρκεια του ΣΔ ( $p < 0,05$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων mRNA νεφρίνης και ποδοσίνης τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μάρτυρες ( $p < 0,001$ ).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η αυξημένη απέκκριση mRNA νεφρίνης και ποδοσίνης στα ούρα ασθενών με ΣΔ και φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης υποδηλώνει ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένη αποβολή ποδοκυττάρων από τα ούρα. Προοπτικές μελέτες θα αναδείξουν την κλινική σημασία της ποδοκυτταρίας ως προγνωστικού δείκτη ανάπτυξης ΔΝ.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Διαβητική νεφροπάθεια, ποδοκύτταρα, ποδοκυτταρία, μικρολευκωματινουρία.

## 1. Εισαγωγή

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον δυτικό κόσμο.<sup>1</sup> Περίπου το 30% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 και το 10% εκείνων με ΣΔ τύπου 2 θα αναπτύξει ΔΝ, η οποία συνοδεύεται από σημαντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.<sup>1,2</sup> Η ΔΝ χαρακτηρίζεται από αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα, η οποία χρησιμοποιείται ως δείκτης για τη διάγνωση της ΔΝ.<sup>1</sup> Η προσβολή των ποδοκυττάρων του σπειράματος, η οποία συνίσταται σε αποπλάτυση και/ή εξάλειψη των ποδοειδών εκβλαστήσεων καθώς και μείωση του συνολικού αριθμού των ποδοκυττάρων (ποδοκυττοπενία), φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΔΝ και να συμμετέχει αιτιολογικά στην ανάπτυξη της πρωτεϊνουρίας.<sup>3</sup> Η μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, το οξειδωτικό stress, η επιθηλιο-μεσεγγυματική μετατροπή σε συνδυασμό με την απουσία ικανότητας πολλαπλασιασμού των ποδοκυττάρων είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που ενέχονται στην προσβολή των ποδοκυττάρων.<sup>4-6</sup> Εκτός από τα ιστολογικά ευρήματα που έχουν αναδείξει την ποδοκυτταρική βλάβη, αντίστοιχα στοιχεία έχουν προκύψει και από τα ούρα ασθενών με ΣΔ. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει την παρουσία ποδοκυττάρων ή ειδικών ποδοκυτταρικών δεικτών στα ούρα ασθενών με ΣΔ και μικρολευκωματινουρία ή πρωτεϊνουρία.<sup>7-12</sup> Πρόσφατα, 2 μικρές μελέτες ( $n=17$  και  $n=9$ ) ανέδειξαν την παρουσία ποδοκυτταρίας σε διαβητικούς με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα.<sup>13,14</sup>

were weakly but significantly correlated with DM duration in diabetics ( $p < 0,05$ ). There was also a positive correlation between nephrin and podocin mRNA levels both in patients with DM and healthy controls ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSION:** The presence of podocyte-associated molecules in the urine of diabetic patients with normoalbuminuria and presumably normal renal function may indicate increased urinary podocyte excretion. The utility of such measurements in the prediction and staging of diabetic nephropathy warrants further investigation. Prospective studies will also show whether prompt initiation of medical treatment as soon as podocyturia is discovered may withhold the progression of the disease.

**Key words:** Diabetic nephropathy, podocytes, podocyturia, microalbuminuria.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσουμε την παρουσία ποδοκυτταρικών δεικτών στα ούρα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και φαινομενικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

## 2. Σκοπός και μέθοδος

Μελετήσαμε 78 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που εξετάστηκαν στο Μεταβολικό εξωτερικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου από τον Ιανουάριο έως και τον Ιούνιο του 2011. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν (i) η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου, (ii) ενεργός λοίμωξη του ουροποιητικού και (iii) η πρόσφατη έναρξη ΣΔ (<1 έτος). Επίσης στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 20 υγιείς μάρτυρες.

Έγινε καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων (ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης και υπολογισμός δείκτη μάζας σώματος), του ιστορικού και της φαρμακευτικής αγωγής των 2 ομάδων. Ελήφθησαν δείγματα αίματος νηστείας και ούρων για πλήρη βιοχημικό έλεγχο.

Ελήφθησαν πρωινά δείγματα ούρων τα οποία φυγοκεντρήθηκαν στις 3500 rpm για 30 λεπτά στους 4 °C. Κατόπιν έγινε εξαγωγή ολικού RNA από το ίζημα κυττάρων με τη χρήση ειδικού κιτ (RNeasy MiniKit, Qiagen). Η ποσοτικοποίηση και ο έλεγχος της καθαρότητας του RNA έγινε με τη μέτρηση της σχετικής απορρόφησης στα 260/280 nm σε Nanodrop. Έγινε αντίστροφη μεταγραφή του RNA σε cDNA το οποίο φυλάχθηκε στους -80 °C.

Για τον έλεγχο της ποδοκυτταρίας έγινε ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των mRNA τριών ειδικών ποδο-

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα ασθενών και μαρτύρων.

	Διαβητικοί ασθενείς	Υγιείς μάρτυρες
N (πλήθος)	78	19
Ηλικία (έτη)	64,6±9,6	57,8±4,7
Φύλο (άρρεν: θήλυ)	31:48	5:14
ΡΣΔ (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	94,3±32,9	86,2±12,2
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	30,9±4,6	27,1±3,8
Λευκωματινουρία (αριθμός ασθενών)		
– Νορμολευκωματινουρία (ACR: mg/dL)	67 (7,9±4,2)	19 (4,6±1,8)
– Μικρολευκωματινουρία (ACR: mg/dL)	9 (48,8±19,4)	0
– Μακρολευκωματινουρία (ACR: mg/dL)	2 (312±44,8)	0
Υπέρταση (αριθμός ασθενών)	52 (66,7%)	
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	9,7±6,9	–

ΡΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ACR: albumin-to-creatinine ratio (λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων)

κυτταρικών δεικτών (νεφρίνη, ποδοσίνη και συναπτοποδίνη) στα ούρα με τη μέθοδο της real-time qPCR με τη χρήση ABI Prism 7700 Sequence Detector System (Applied Biosystems). Οι εκκινητές των γονιδίων-στόχων σχεδιάστηκαν με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού. Η ποσοτικοποίηση του mRNA έγινε με τη μέθοδο της πρότυπης καμπύλης η οποία φτιάχτηκε από διαδοχικές αραιώσεις cDNA ανθρώπινου νεφρού μετά από νεφρεκτομή.

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση IBM SPSS 19.0. Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράζονται με την απόλυτη και συνεχή συχνότητα, ενώ οι ποσοτικές ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση. Για τις ποσοτικές μεταβλητές έγινε έλεγχος με t-test για ανεξάρτητα δείγματα όταν η κατανομή ήταν κανονική και Mann-Whitney test για τις μη κανονικές κατανομές. Για τις ποιοτικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε έλεγχος ×2 ή ακριβής έλεγχος του Fisher. Η σχέση μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο p-value <0,05.

### 3. Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 78 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και 20 υγιείς μάρτυρες. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων φαίνονται στον πίνακα 1. mRNA νεφρίνης ανιχνεύθηκε σε 30 διαβητικούς και σε 3 μάρτυρες, ενώ mRNA ποδοσίνης βρέθηκε σε 27 άτομα με ΣΔ και 5 μάρτυρες. mRNA συναπτοποδίνης ανιχνεύθηκε στα ούρα όλων των ατόμων τόσο των διαβητικών όσο και των μαρτύρων. Ένας από τους

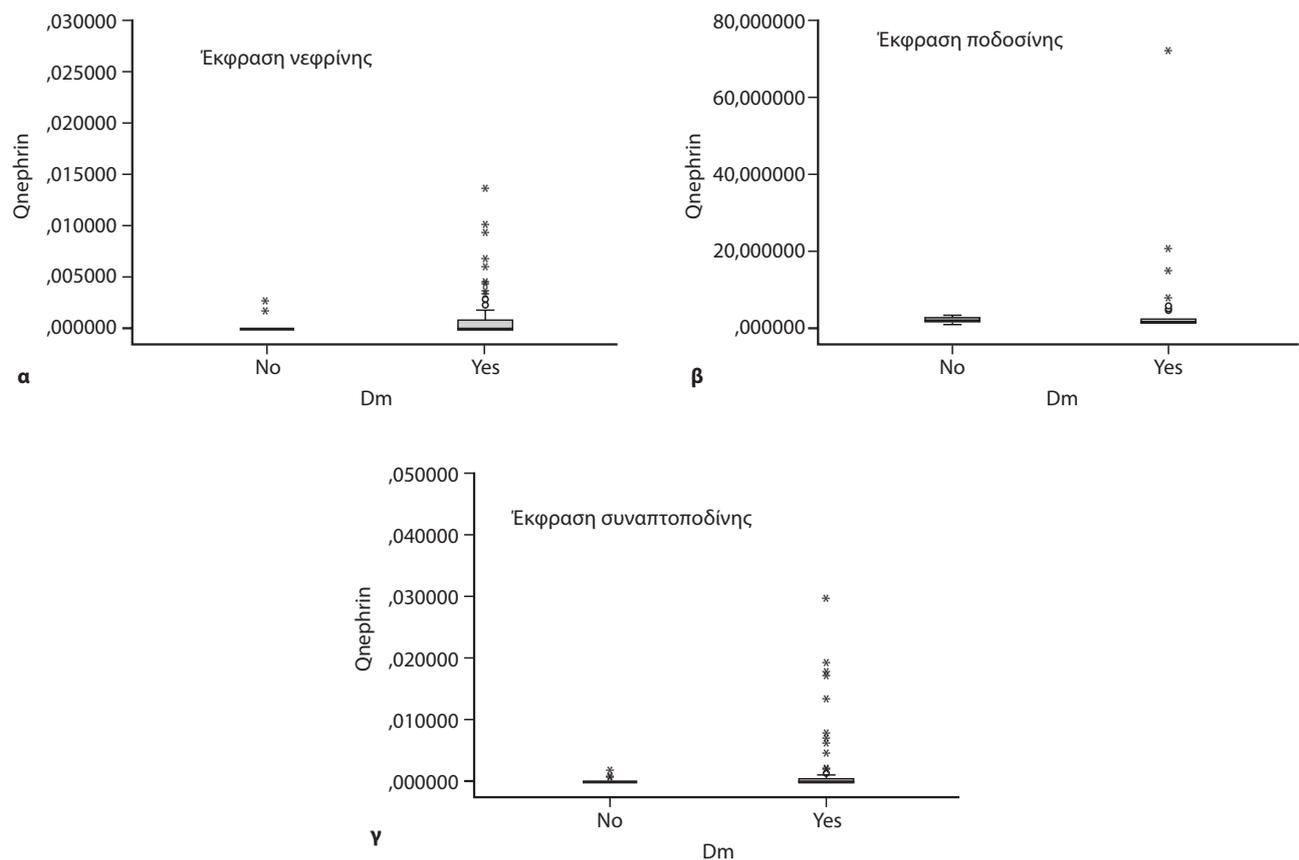
3 μάρτυρες με ανιχνεύσιμα επίπεδα mRNA νεφρίνης παρουσίαζε τιμή 50πλάσια σε σχέση με τους άλλους 2. Ο συγκεκριμένος μάρτυρας είχε φυσιολογικό υπολογιζόμενο ΡΣΔ και λευκωματίνη ούρων. Ωστόσο, για το ενδεχόμενο να υποκρύπτεται κάποια άλλη μη κλινικά εμφανής νόσος του νεφρού που θα μπορούσε να ανιχνευθεί μόνο ιστολογικά σε αυτό το στάδιο, οι τιμές ποδοκυτταρικών δεικτών του μάρτυρα εξαιρέθηκαν από τον υπολογισμό των μέσων τιμών. Συνολικά, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα mRNA νεφρίνης και ποδοσίνης από τους μάρτυρες αλλά η διαφορά αυτή ήταν σημαντική μόνο για τη νεφρίνη (p=0,023). Τα επίπεδα mRNA συναπτοποδίνης ήταν υψηλότερα στους διαβητικούς από ό,τι τους μάρτυρες χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική αυτή η διαφορά. mRNA νεφρίνης και/ή ποδοσίνης ανιχνεύθηκε σε 40 (50%) ασθενείς με ΣΔ και σε 4 από τους 20 μάρτυρες. Οι περισσότεροι από τους διαβητικούς ασθενείς (37 από τους 40 ή 92%) με ανιχνεύσιμα επίπεδα mRNA νεφρίνης και/ή ποδοσίνης είχαν φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα. Στο σχήμα 1 φαίνονται τα επίπεδα έκφρασης για τις 2 ομάδες.

Οι διαβητικοί ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, εκείνους με ανιχνεύσιμα επίπεδα 2 ή 3 ποδοκυτταρικών δεικτών, δηλ. νεφρίνη και/ή ποδοσίνη και συναπτοποδίνη (ομάδα 1, n=40) και εκείνους με ανιχνεύσιμη μόνο συναπτοποδίνη (ομάδα 2, n=38), οι οποίες συγκρίθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά τους. Οι 2 ομάδες δε φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά στην ηλικία, το φύλο, τη νεφρική λειτουργία (εκτιμώμενη από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης), την απέκκριση λευκωματίνης, τον δείκτη μάζας σώματος,

**Πίνακας 2.** Σύγκριση των 2 υποομάδων διαβητικών, με ή χωρίς ποδοκυττωρία.

	Ποδοκυττωρία (n=40)	Μη ποδοκυττωρία (n=38)
Ηλικία (έτη)	66±9,1	63,2±9,3
Φύλο (άρρεν:θήλυ)	16:23	15:25
ΡΣΔ (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	89,1±25,8	96,6±33,4
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	30,4±4,9	31,5±5,2
Περίμετρος μέσης (cm)	101,6±12,1	104,1±13,6
ACR (mg/dL)	6,2 (2,4–371)	7,4 (1,8–294)
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	8,5±6,4	10,5±6,7
Κάπνισμα (n)	13	14
KAN (n)	7	6
Υπέρταση (n)	25	27
Αμφιβληστροειδοπάθεια (n)	5	2
Λήψη αναστολέων RAAS (n)	58	55
Λήψη στατινών (n)	27	27

ΡΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ACR: albumin-to-creatinine ratio (λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων), KAN: καρδιαγγειακή νόσος, RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system



**Σχήμα 1 (α, β, γ).** Έκφραση των 3 γονιδίων-στόχων σε διαβητικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες.

την περίμετρο μέσης, τη διάρκεια ΣΔ, το κάπνισμα, την παρουσία υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και τη λήψη αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (στα πλαίσια αντιυπερτασικής αγωγής) και τη λήψη στατινών.

Ο υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης του Pearson έδειξε ότι τα επίπεδα mRNA συναπτοποδίνης των διαβητικών παρουσίαζαν ασθενή αλλά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη διάρκεια του ΣΔ ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων mRNA νεφρίνης και ποδοσίνης τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μάρτυρες ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$  και  $r=0,56$ ,  $p<0,001$ , αντίστοιχα). Τέλος, τα επίπεδα λευκωματινουρίας (εκτιμώμενα από το λόγο λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων) παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη διάρκεια ΣΔ ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ). Περιορίζοντας την ανάλυση στους διαβητικούς με λόγο λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων  $<20$  mg/g ( $n=68$ ) η σχέση παρέμεινε σημαντική ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ).

#### 4. Συζήτηση

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την παρουσία ποδοκυττάρων ή μορίων αυτών στα ούρα ασθενών με ΔΝ. Σε προηγούμενη μελέτη ανιχνεύθηκαν ποδοκύτταρα σε ασθενείς με ΣΔ και μικρολευκωματινουρία ή πρωτεϊνουρία αλλά όχι σε εκείνους με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης. Παρουσία ποδοκυττάρων ή ποδοκυτταρικών δεικτών σε διαβητικούς ασθενείς με νορμολευκωματινουρία έχει αναφερθεί σε 2 μικρές πρόσφατες μελέτες ( $n=17$  και  $n=9$ ).<sup>13,14</sup>

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την παρουσία mRNA 3 ειδικών για τα ποδοκύτταρα μορίων, της νεφρίνης, της ποδοσίνης και της συναπτοποδίνης. mRNA συναπτοποδίνης ανιχνεύθηκε σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς αλλά και σε όλους τους υγιείς μάρτυρες. mRNA νεφρίνης ανιχνεύθηκε σε 30 διαβητικούς και σε 3 μάρτυρες, ενώ mRNA ποδοσίνης βρέθηκε σε 27 άτομα με ΣΔ και 5 μάρτυρες. Η παρουσία ποδοκυτταρικών μορίων στα ούρα υγιών ατόμων έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες.<sup>11,12</sup> Σε αυτές τα επίπεδα mRNA στους μάρτυρες ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα άτομα με ΣΔ. Στη δική μας μελέτη τα επίπεδα mRNA νεφρίνης, ποδοσίνης και συναπτοποδίνης ήταν υψηλότερα στους διαβητικούς από ό,τι στους μάρτυρες, χωρίς ωστόσο αυτή τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Στην παρούσα μελέτη, η αριθμητική διαφορά ως προς τα άτομα που συμπεριέλαβε το κάθε γκρουπ (διαβητικοί έναντι υγιών μαρτύρων) δεν επιτρέπει την ασφαλή άμεση ποσοτική σύγκριση των επιπέδων. Φαίνεται εντούτοις ότι η παρουσία νεφρίνης και ποδοσίνης είναι σαφώς συχνότερη σε δια-

βητικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς. Η αυξημένη απέκκριση mRNA νεφρίνης και ποδοσίνης στα ούρα ασθενών με ΣΔ και φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης υποδηλώνει ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένη αποβολή ποδοκυττάρων από τα ούρα. Είναι λοιπόν, πιθανόν, η παρουσία των μορίων αυτών στα ούρα διαβητικών ασθενών χωρίς έκδηλη νεφρική βλάβη να αντανακλά τη σπειραματική προσβολή στα πλαίσια του ΣΔ.

Η ανίχνευση mRNA συναπτοποδίνης στα ούρα των υγιών μαρτύρων έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες.<sup>15,16</sup> Έχει φανεί ότι τα επίπεδα mRNA συναπτοποδίνης στα ούρα δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ υγιών, διαβητικών ή ασθενών με άλλες σπειραματοπάθειες.<sup>15</sup> Η συναπτοποδίνη φαίνεται να διατηρεί σχετικά σταθερή έκφραση ανεξάρτητα από τις παθολογικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα εν αντιθέσει με τα άλλα ποδοκυτταρικά μόρια.<sup>15,16</sup> Η συναπτοποδίνη είναι πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού και υπάρχει κυρίως στις ποδικές εκβλαστήσεις, ενώ η νεφρίνη και η ποδοσίνη είναι βασικά συστατικά του σχισμοειδούς διαφράγματος το οποίο κατ'εξοχήν πλήττεται στις σπειραματοπάθειες.<sup>17</sup> Ως εκ τούτου, η ανεύρεση συναπτοποδίνης στα ούρα δεν συνεπάγεται απαραίτητα την απόπτωση του ποδοκυττάρου αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αποβολής θραυσμάτων των εκβλαστήσεων στα ούρα. Η συνεκτίμηση τέτοιων ευρημάτων με ιστολογικά δεδομένα μπορεί να τεκμηριώσει αυτή την υπόθεση.

Δεδομένου ότι η βλάβη των ποδοκυττάρων συμβάλλει αιτιολογικά στη δυσλειτουργία του σπειραματικού ηθμού και την ανάπτυξη της μικρολευκωματινουρίας είναι πιθανόν η ποδοκυτταρία να αποτελεί πρόδρομο της μικρολευκωματινουρίας. Η προοπτική παρακολούθηση ασθενών με ποδοκυτταρία αλλά φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης θα αναδείξει αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρώιμος δείκτης ανάπτυξης ΔΝ.

Το γεγονός ότι σε κάποιους ασθενείς ανιχνεύθηκε μόνο νεφρίνη ή ποδοσίνη και σε άλλους και τα δύο, δεν προκαλεί έκπληξη ούτε θέτει υπό αμφισβήτηση τη μέθοδο. Έχει παρατηρηθεί ότι στη ΔΝ, όπως και άλλες σπειραματοπάθειες, η έκφραση αυτών των μορίων μεταβάλλεται και ιδιαίτερα της νεφρίνης. Φαίνεται μάλιστα ότι εκείνη που διατηρεί σε μεγαλύτερο βαθμό την έκφραση της είναι η συναπτοποδίνη. Η συνεκτίμηση, λοιπόν, περισσότερων του ενός ποδοκυτταρικών δεικτών είναι απαραίτητη για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Συμπερασματικά, η παρουσία ποδοκυτταρικών δεικτών στα ούρα διαβητικών ασθενών με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης πιθανόν σηματοδοτεί αρχόμενη νεφρική βλάβη στα πλαίσια του ΣΔ. Προοπτικές

μελέτες θα αναδείξουν την κλινική σημασία της ποδοκυτταρίας ως προγνωστικού δείκτη ανάπτυξης ΔΝ. Τέλος, είναι σημαντικό να μελετηθεί αν η πρώιμη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής κατά την εμφάνιση της ποδοκυτταρίας σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης μπορεί να αναχαιτίσει την εξέλιξη της ΔΝ.

### Βιβλιογραφία

- Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009, 1:10
- Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *Scientif World J* 2009, 9:1127–1139
- Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006, 69:2131–2147
- Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. *Kidney Int* 2008, 74:22–36
- Chen HC, Chen CA, Guh JY, Chang JM, Shin SJ, Lai YH. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci* 2000, 67:2345–2353
- Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006, 55:225–233
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15:1379–1383
- Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001, 50:1193–1196
- Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M et al. Effect of the antiplatelet drug dilazep dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000, 23:1168–1171
- Nakamura T, Kawagoe Y, Koide H. Effect of cigarette smoking on urinary podocyte excretion in early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003, 26:1324–1325
- Wang G, Lai FM, Lai KB, Chow KM, Li KT, Szeto CC. Messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in the urinary sediment of patients with diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2007, 106:169–179
- Wang G, Lai FM, Lai KB, Chow KM, Kwan BC, Li PK et al. Urinary messenger RNA expression of podocyte-associated molecules in patients with diabetic nephropathy treated by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:317–322
- Zheng M, Lv LL, Ni J, Ni HF, Li Q, Ma KL et al. Urinary podocyte-associated mRNA profile in various stages of diabetic nephropathy. *PLoS One* 2011, 6:e20431
- Sharma S, Bonal D, Thomas, D, Jim B. Urinary excretion of podocytes as an early marker of diabetic nephropathy. National Kidney Foundation 2010 Spring Clinical Meetings. Abstract
- Szeto CC, Lai KB, Chow KM, Szeto CY, Yip TW, Woo KS, Li PK, Lai FM. Messenger RNA expression of glomerular podocyte markers in the urinary sediment of acquired proteinuric diseases. *Clin Chim Acta* 2005, 361:182–190
- Schmid H, Henger A, Cohen CD, Frach K, Gröne HJ, Schlöndorff D, Kretzler M. Gene expression profiles of podocyte-associated molecules as diagnostic markers in acquired proteinuric diseases. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2958–2966
- Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:3005–3015.

Ημερομηνία Υποβολής 24/01/2012  
 Ημερομηνία Έγκρισης 24/04/2012