

Urine Podocalyxin as a Biomarker Predictor of Diabetic Nephropathy

Orno, Theosobia Grace; Pelu, Jusni Ekasari

Theosobia Grace Orno

theosobiagrorno@gmail.com

Program Studi Diploma Teknologi Laboratorium
Medis, Jurusan Teknologi Laboratorium Medis,
Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

Jusni Ekasari Pelu

Laboratorium Kesehatan Daerah, Dinas Kesehatan,
Provinsi Maluku, Indonesia

Health Information: Jurnal Penelitian

Poltekkes Kemenkes Kendari, Indonesia

ISSN: 2085-0840

ISSN-e: 2622-5905

Periodicity: Bianual

vol. 15, no. 2, 2023

jurnaldanhakcipta@poltekkes-kdi.ac.id

Received: 27 March 2023

Accepted: 15 August 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/504/5044210015/>

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.859>

Funding

Funding source: Nihil.

Corresponding author: theosobiagrorno@gmail.com

Authors retain copyright and grant the journal right of first publication with the work simultaneously licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License that allows others to share the work with an acknowledgment of the works authorship and initial publication in this journal and able to enter into separate, additional contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the journals published version of the work (e.g., post it to an institutional repository or publish it in a book).



This work is licensed under Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Ringkasan: Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyebab terbanyak dari diabetes, terdiri atas sekitar 85% kasus. Nefropati Diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi dari penyakit diabetes melitus yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal. Podocalyxin (PDX) merupakan protein yang diekspresikan dalam podosit ginjal yang berperan dalam menjaga struktur glomeruli. Desain penelitian ini dilakukan dengan metode observasional analitik dengan desain cross sectional. Jumlah sampel sebanyak 25 subjek DMT2 dengan ND dan 25 subjek DMT2 tanpa ND yang diperoleh dengan teknik sampling probability purposive sampling. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Endokrin, Laboratorium Patologi Klinik, Laboratorium Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC) Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar. Subjek DMT2 dengan dan tanpa ND dikategorikan berdasarkan kadar Albumin/Creatinine Ratio (ACR) yang diukur menggunakan metode imunoturbidimetri dan kadar podocalyxin urine diukur menggunakan metode Enzyme-linked Immunosorbent Assay. Hasil penelitian menunjukkan Area Under Curve validitas PDX terukur pada 0,779 dengan derajat kepercayaan 0,685-0,913 ($p < 0,05$). Nilai cut off point sebesar 0,175 ng/mL dengan sensitivitas sebesar 66,7%, spesifisitas sebesar 64,3%. Disimpulkan bahwa PDX dengan nilai kadar 0,175 ng/mL dapat digunakan sebagai biomarker prediktor ND.

Kata kunci: Podocalyxin urine, Biomarker, Prediktor, Nefropati diabetik.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common cause of diabetes, accounting for about 85% of cases. Diabetic nephropathy (DN) is a complication of diabetes mellitus which can end up as kidney failure. Podocalyxin (PDX) is a protein expressed in kidney podocytes that plays a role in maintaining the structure of the glomeruli. The research design was carried out using analytic observational method with a cross sectional design. The total samples were 25 T2DM subjects with DN and 25 T2DM subjects without DN obtained by purposive probability sampling technique. This research was conducted at the Endocrine Polyclinic, Clinical Pathology Laboratory, Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC) Laboratory, Hasanuddin University Hospital, Makassar. T2DM subjects with and without DN were categorized based on Albumin/Creatinine Ratio (ACR) levels that measured by

immunoturbidimetric method and urine podocalyxin levels measured by the Enzyme-linked Immunosorbent Assay method. The results showed that the Area Under Curve of PDX validity was measured at 0.779 with a degree of confidence of 0.685-0.913 ($p < 0.05$). The cut off point value was 0.175 ng/mL with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 64.3%. It was concluded that PDX with a concentration value of 0.175 ng/mL could be used as a biomarker predictor of DN.

Keywords: Urinary podocalyxin, Biomarker, Predictor, Diabetic nephropathy.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan masalah kesehatan global yang berkembang. Individu dengan DMT2 berada pada risiko mengalami komplikasi mikrovaskular termasuk retinopati, nefropati dan neuropati dan komplikasi makrovaskular seperti komorbiditas kardiovaskular akibat hiperglikemia dan resistensi insulin (Durruty et al., 2019). Nefropati diabetik (ND) yang disebabkan oleh diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama gagal ginjal stadium akhir di seluruh dunia (Davies et al., 2022). Secara klinis, ND ditandai dengan peningkatan kadar protein dalam urine dan penurunan laju filtrasi glomerulus yang berlangsung dalam jangka waktu yang lama, diperkirakan lebih dari 10-20 tahun (Ossolinski et al., 2017; Buzzeti et al., 2022).

Podocalyxin adalah sialoglikoprotein transmembran anionik dari podosit, anggota keluarga *Cluster of Differentiation 34* (CD34). Podosit merupakan sel epitel viseral yang berperan dalam pembentukan *glomerular filtration barrier* (GFB). Kerusakan podosit dan pelepasannya melalui urin mengakibatkan ditemukannya podocalyxin dalam urine, menjadikannya sebagai penanda yang berguna dalam diagnosis dini nefropati diabetik (Ivanoshchuk et al., 2021). Cedera podosit memainkan peran penting dalam mekanisme patologi ND. Tanda-tanda awal podositopati adalah hipertrofi podosit, *foot process effect*, epitelial-mesenkim transdiferensiasi (EMT), pelepasan membran basal glomerulus dan apoptosis (Samsu, 2021; Jana et al., 2022). Penurunan jumlah podosit secara progresif, pelepasan podosit dan kerusakan kebocoran glomerulus menjadi penyebab terjadinya proteinuria (Valencia & Florez, 2017).

Hasil penelitian Sun et al. (2012) mendefinisikan peran baru untuk podocalyxin dalam menyusun morfologi sel. Ketika diekspresikan secara ektopik dalam sel epitel ginjal, podocalyxin dapat meningkatkan pembentukan *microvillus*. Keberadaan podosit dan protein spesifiknya dalam urine dapat dianggap sebagai penanda potensial dalam deteksi dini ND (Wang et al., 2020). Selain itu, podocalyxin sangat penting untuk perpanjangan *foot processes* (FP) di podosit ginjal. Podocalyxin awalnya diidentifikasi di glomeruli ginjal, yang tidak hanya berlimpah tetapi juga penting untuk perkembangan ginjal (Wu et al., 2018). Saat ini, diagnosa ND menggunakan rasio albumin-kreatinin (*Albumin-Creatinine Ratio/ ACR*) sementara penanda baru untuk deteksi dini ND sedang dievaluasi dan sebagian besar penelitian difokuskan pada protein spesifik podosit seperti *podocalyxin*, *nephrin*, *synaptopodin*, *podocin*, dan *mindin* (Moh, 2023). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis podocalyxin urine

sebagai biomarker prediktor nefropati diabetik pada subjek diabetes melitus tipe 2.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-UNHAS (RSPTN-UH) dengan nomor etik 596/UN4.6.4.5.31/PP36/2022.

Lokasi pengambilan sampel dilakukan di Poliklinik Endokrin Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Hasanuddin dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pemeriksaan kadar podocalyxin urine dilakukan di Laboratorium *Hasanuddin Medical Research Center* (HUM-RC), pemeriksaan kadar albumin dan kreatinin urine dilakukan di Laboratorium Klinik Parahita Makassar. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni-Oktober 2022.

Populasi dan Sampel

Sebanyak 55 subjek dikelompokkan menjadi 27 sampel DMT2 dengan ND dan 28 sampel DMT2 tanpa ND dengan menggunakan teknik *non-probability sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah subjek yang bersedia mengikuti rangkaian penelitian, subjek DMT2 dengan ND dan DMT2 tanpa ND, dan kriteria eksklusi ibu hamil, preeklampsia, lupus nefritis, kanker, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Diagnosis subjek DMT2 berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium yaitu kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL atau nilai HbA1c $\geq 6,5\%$. Diagnosis subjek DMT2 dengan dan tanpa ND dengan pemeriksaan *albumin creatinine ratio* (ACR) urine dengan interpretasi hasil <30 mg/g berarti tidak terdiagnosis ND dan jika ≥ 30 mg/g berarti terdiagnosis ND. Pengukuran kadar podocalyxin urine menggunakan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dari perusahaan PharmaGenie® (SBR51004) pada panjang gelombang 450 nm dan dilaporkan dalam ng/mL serta pengukuran kadar albumin dan kreatinin urin menggunakan instrumen Cobas 311 dengan metode imunoturbidimetri dan dilaporkan dalam mg/g.

Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program komputer Windows SPSS (*statistical product and science service*) versi 23. Analisis data yang digunakan adalah analisis bivariat dengan menggunakan uji *Mann Whitney* untuk membandingkan kadar HbA1c, podocalyxin urine dan ACR urine pada kelompok subjek DMT2 dengan ND dan kelompok subjek DMT2 tanpa ND dilanjutkan dengan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk menilai sensitivitas, spesifisitas dan *cut off* podocalyxin urine sebagai prediktor ND. Hasil uji bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Tabel 1
Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	24	43,6
Perempuan	31	56,4
Umur (tahun)		
30 – 40	3	5,5
41 – 50	8	14,5
51 – 60	23	41,8
61 – 70	18	32,7
> 70	3	5,5
Subjek berdasarkan ACR (mg/g)		
< 30 (DMT2 dengan ND)	27	49,1
≥ 30 (DMT2 tanpa ND)	28	50,9

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.859.g1503>

Berdasarkan tabel 1, jenis kelamin subjek penelitian didominasi oleh perempuan dengan persentase 56,4% dan laki-laki 43,5%. Untuk kategori umur ditemukan terbanyak pada kelompok umur 51-60 tahun sebesar 41,8% berikut kelompok umur 61-70 tahun sebesar 32,7%, kelompok umur 41-50 tahun sebesar 14,5%, serta kelompok umur 30-40 tahun dan kelompok umur >70 tahun masing-masing sebesar 5,5%. Subjek DMT2 dengan ND dan tanpa ND dikategorikan berdasarkan hasil ACR dengan jumlah DMT2 dengan ND sebesar 49,1% dan tanpa ND sebesar 50,9%.

Tabel 2
Perbandingan Variabel Antar Kelompok

Variabel	DMT2 dengan ND (n=27)	DMT2 tanpa ND (n=28)	p
HbA1c (%)	9,18 ± 0,78	8,40 ± 1,10	0,000*
ACR (mg/g)	633,74 ± 12,78	10,07 ± 2,04	0,000*
Podocalyxin urine (ng/ml)	1,16 ± 0,21	0,17 ± 0,36	0,000*

Mann Whitney Test, signifikansi $p < 0,05$

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.859.g1504>

Tabel 2 menunjukkan nilai rata-rata HbA1c subjek DMT2 dengan ND sebesar $9,18 \pm 0,78\%$ dan subjek DMT2 tanpa ND sebesar $8,40 \pm 1,10\%$. Rerata ACR pada subjek DMT2 dengan ND sebesar $633,74 \pm 12,78$ mg/g dan subjek DMT2 tanpa ND sebesar $10,07 \pm 2,04$ mg/g. Rerata kadar podocalyxin urine pada subjek DMT2 dengan ND sebesar $1,16 \pm 0,21$ ng/ml dan subjek DMT2 tanpa ND sebesar $0,17 \pm 0,36$ ng/ml. Baik kadar HbA1c, rasio albumin/ kreatinin (ACR) maupun kadar podocalyxin urine ditemukan

berbeda signifikan antara subjek DMT2 dengan ND dan subjek DMT2 tanpa ND ($p=0,000$).

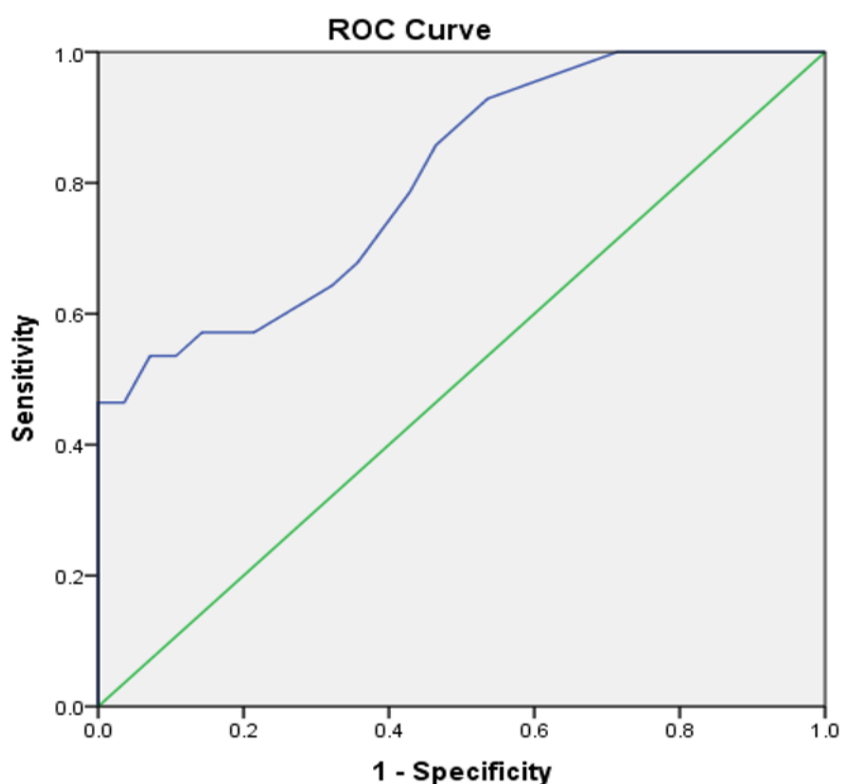
Tabel 3

Validitas AUC, Sensitivitas, Spesifisitas dan Cut off Point Podocalyxin Urine

Variabel	AUC (95% CI)	Sensitivitas	Spesifisitas	Cut off point
Podocalyxin urin (ng/ml)	0,779 (0,685 – 0,913)	0,667	0,643	0,175

AUC=Area Under Curve, CI=Confidence Interval 95%

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.859.g1505>



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 1

Kurva ROC Podocalyxin Urine Pada DMT2 dengan ND

DOI: <https://doi.org/10.36990/hijp.v15i2.859.g1506>

Nilai AUC sebesar 0,779 (77,9%) bermakna apabila nilai podocalyxin urine digunakan untuk mendiagnosis nefropati diabetik pada subjek DMT2 sebanyak 100 orang maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 78 orang (Tabel 3). Pada kurva ROC, titik potong koordinat menunjukkan nilai $\geq 0,175$ dengan nilai sensitivitas sebesar 66,7% dan spesifisitas 64,3%. Hal ini menunjukkan bahwa pasien DMT2 yang dengan kadar podocalyxin urin $\geq 0,175$ ng/ml akan didiagnosis sebagai pasien yang menderita nefropati (Gambar 1).

PEMBAHASAN

Penelitian ini untuk mengukur AUC, sensitivitas, spesifisitas dan *cut off point* podocalyxin sebagai biomarker prediktor ND. Podocalyxin adalah komponen utama pada membran basal glomerulus yang memainkan peran penting dalam mengatur permeabilitas filtrasi glomerulus (Wu et al., 2018). Berdasarkan hasil penelitian, karakteristik umur didominasi oleh kelompok umur 51-60 tahun (41,8%) diikuti dengan kelompok umur 61-70 tahun sebesar 32,7%. Secara teori, risiko sindrom metabolik (SM) dimulai pada umur diatas 30 tahun dan puncak SM terjadi pada kategori umur 45-54 tahun (Driyah & Pradono, 2021), walaupun demikian pada kasus ND dalam penelitian ini tidak dapat digeneralisir kategori umur mengingat penelitian ini adalah penelitian *cross sectional*. Subjek DMT2 dengan dan tanpa ND dikategorikan berdasarkan ACR dimana ACR <30 mg/g dikategorikan menjadi DMT2 tanpa ND dan ≥ 30 mg/g dikategorikan menjadi DMT2 dengan ND. Penelitian yang dilakukan oleh Afera et al. (2021) tentang ACR sebagai marker deteksi dini gangguan fungsi ginjal pada pasien diabetes melitus menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan ACR secara signifikan dengan rerata 117,10 mg/g.

Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar podocalyxin pada subjek DMT2 dengan dan tanpa ND ($p=0,000$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hara et al. (2012) yang melaporkan bahwa podocalyxin yang ditemukan dalam urine pada tahap awal nefropati diabetik diawali dengan timbulnya mikroalbuminuria. Kostovska et al. (2020) melaporkan hal serupa bahwa peningkatan kadar podocalyxin urine sebesar 48,2% pada pasien dengan normoalbuminuria, 64% pasien dengan mikroalbuminuria dan 100% pasien dengan makroalbuminuria.

Penelitian oleh Wang et al. (2020) melaporkan bahwa ekskresi podocalyxin melalui urine meningkat seiring dengan penurunan ekspresi podocalyxin di ginjal, yang konsisten dengan pelepasan protein podocalyxin dari ginjal ke dalam urin. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Leung et al. (2018) menyimpulkan bahwa peningkatan kadar *podocalyxin urine* dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi kerusakan ginjal dini dan tahap awal komplikasi pada pasien dengan nefropati diabetik, nefritis purpurik anafilaksis, nefritis lupus, atau nefropati IgA. Selain itu, *podocalyxin urine* merupakan metode non-invasif yang dapat diterapkan di lingkungan klinis (Trimarchi & Coppo, 2019). Temuan penelitian ini bahwa kadar *podocalyxin urine* meningkat pada pasien nefropati dan secara signifikan terkait dengan penurunan fungsi ginjal menunjukkan kegunaan klinis potensial dari parameter ini sebagai biomarker pada pasien dengan stadium awal ND. Shoji et al. (2016) dalam penelitiannya melaporkan korelasi positif yang signifikan antara rasio kreatinin mikroalbumin urin dan podokaliksin dimana tingkat podocalyxin urine meningkat secara bertahap dengan derajat nefropati diabetik ($p<0,029$) dan kadar podokaliksin urin berkorelasi positif dengan rasio mikroalbumin/kreatinin urin (UM/CR) $r=0,227$; $p=0,002$). Pengukuran molekul podosit dalam sampel urin dapat berfungsi sebagai penanda spesifik kerusakan sel podosit ginjal (Inoue, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Asao et al. (2012) mengungkapkan korelasi yang signifikan antara kadar podocalyxin urin dan

tingkat kerusakan ekstrakapiler akut ($r=0,72$; $p<0,001$) tetapi tingkat ekskresi protein tidak berkorelasi dengan gangguan glomerulus akut.

Penelitian yang dilakukan oleh Abe et al. (2018) menjelaskan bahwa paparan AGEs dapat mengganggu sinyal RII-Smad3 sehingga menimbulkan protein Elf3 yang mengindikasikan cedera podosit yang *irreversible* ($r=0,73$; $p<0,05$). Akankwasa et al. (2018) dalam penelitiannya tentang perbandingan podocalyxin dan nephrin sebagai penanda gangguan fungsi ginjal yang diperbarui melalui penelitian Watanabe et al. (2023) juga menjelaskan bahwa terjadi peningkatan kebocoran albumin yang terkait erat dengan cedera glikokaliks pada glomeruli dan podosit ginjal. Sebuah studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Ikuma et al. (2018) tentang korelasi jumlah podosit urin dan kadar podocalyxin urine terhadap histologi nefritis lupus menunjukkan hasil yang signifikan ($r=0,50$; $p=0,0012$).

Hasil penelitian ini menunjukkan *Area Under Curve* validitas podocalyxin terukur pada 0,779 dengan derajat kepercayaan 0,685-0,913 ($p<0,05$). Nilai *cut off point* sebesar 0,175 ng/mL dengan sensitivitas sebesar 66,7%, spesifisitas sebesar 64,3%. Nilai AUC sebesar 0,779 (77,9%) bermakna apabila nilai podocalyxin urine digunakan untuk mendiagnosis nefropati diabetik pada subjek DMT2 sebanyak 100 orang maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 78 orang. Pada kurva ROC, titik potong koordinat menunjukkan nilai $\geq 0,175$ dengan nilai sensitivitas sebesar 66,7% dan spesifisitas 64,3%. Hal ini menunjukkan bahwa pasien DMT2 yang dengan kadar podocalyxin urin $\geq 0,175$ ng/ml akan didiagnosis sebagai pasien yang menderita nefropati. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Ghorab et al. (2020) menunjukkan validitas AUC podocalyxin sebesar 0,996 (99,6%) dengan sensitivitas 97,6% dan spesifisitas 100% pada 84 subjek DMT2.

KESIMPULAN DAN SARAN

Disimpulkan bahwa podocalyxin urine dengan nilai kadar 0,175 ng/ml dapat digunakan sebagai biomarker prediktor ND. Sebagai upaya pencegahan komplikasi DMT2 menjadi ND maka pasien DMT2 diharapkan melakukan monitoring status glikemik HbA1c dan ACR.

Kekurangan Penelitian

Penelitian ini mungkin memiliki keterbatasan seperti metode penelitian yang digunakan *cross-sectional* yang hanya melihat satu peristiwa pada satu waktu, selain ukuran sampel penelitian yang kecil. Kami merekomendasikan studi prospektif lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar untuk membandingkan kadar podocalyxin urine dan mikroalbuminuria (MAU) sebagai penanda untuk deteksi dini ND.

Mengakui

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada para responden yang telah bersedia mengikuti tahapan penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Abe, H., Sakurai, A., Ono, H., Hayashi, S., Yoshimoto, S., Ochi, A., Ueda, S., Nishimura, K., Shibata, E., Tamaki, M., Kishi, F., Kishi, S., Murakami, T., Nagai, K., & Doi, T. (2018). Urinary Exosomal mRNA of WT1 as Diagnostic and Prognostic Biomarker for Diabetic Nephropathy. *The journal of medical investigation : JMI*, 65(3.4), 208–215. <https://doi.org/10.2152/jmi.65.208>
- Afera, Selvy L., et al. (2021). Rasio Albumin Kreatinin Urin sebagai Deteksi Dini Gangguan Fungsi Ginjal pada Diabetes Melitus. *Jurnal SainHealth*, 5(2), 1-5, doi:10.51804/jsh.v5i2.1516.1-5.
- Akankwasa, G., Jianhua, L., Guixue, C., Changjuan, A., & Xiaosong, Q. (2018). Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. *Biomarkers in medicine*, 12(8), 927–935. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0152>
- Asao, R., Asanuma, K., Kodama, F., Akiba-Takagi, M., Nagai-Hosoe, Y., Seki, T., Takeda, Y., Ohsawa, I., Mano, S., Matsuoka, K., Kurosawa, H., Ogasawara, S., Hirayama, Y., Sekine, S., Horikoshi, S., Hara, M., & Tomino, Y. (2012). Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 7(9), 1385-93. <https://doi.org/10.2215/CJN.08110811>
- Buzzetti, R., Maddaloni, E., Gaglia, J., Leslie, R. D., Wong, F. S., & Boehm, B. O. (2022). Adult-onset autoimmune diabetes. *Nature reviews. Disease primers*, 8(1), 63. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00390-6>
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., Gabbay, R. A., Green, J., Maruthur, N. M., Rosas, S. E., Del Prato, S., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tankova, T., Tsapas, A., & Buse, J. B. (2022). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 45(11), 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Driyah, S., & Pradono, J. (2021). Korelasi Hemoglobin A1c dengan Hemoglobin dan Laju Filtrasi Glomerulus Penderita Diabetes dengan dan Tanpa Komplikasi Gagal Ginjal Kronik di Bogor. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 3(4). <https://doi.org/10.22435/mpk.v30i4.3174>
- Durruty, Pilar & Sanzana, Maria & Sanhueza, Lilian. (2019). *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. Intechopen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83692>
- Ghorab, A.E., Diab, M.E., Abdelfattah, N.R & Elmenshawy, W.R. (2020). Study of Urinary Podocalyxin As an Early Biomarker in Diabetic Nephropathy. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 80 (July), 627-632.
- Hara, M., Yamagata, K., Tomino, Y., Saito, A., Hirayama, Y., Ogasawara, S., Kurosawa, H., Sekine, S., & Yan, K. (2012). Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia*, 55(11), 2913–2919. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2661-7>
- Ikuma, D., Hiromura, K., Kajiyama, H., Suwa, J., Ikeuchi, H., Sakairi, T., Kaneko, Y., Maeshima, A., Kurosawa, H., Hirayama, Y., Yokota, K., Araki, Y., Sato, K., Asanuma, Y. F., Akiyama, Y., Hara, M., Nojima, Y., & Mimura, T. (2018). The correlation of urinary podocytes and podocalyxin with histological features of lupus nephritis. *Lupus*, 27(3), 484–493. <https://doi.org/10.1177/0961203317734918>

- Inoue K. (2022). Urinary Podocyte Biomarkers and Glomerular Histologic Change. *Kidney360*, 3(3), 407–409. <https://doi.org/10.34067/KID.0008212021>
- Ivanoshchuk, D. E., Shakhtshneider, E. V., Rymar, O. D., Ovsyannikova, A. K., Mikhailova, S. V., Fishman, V. S., Valeev, E. S., Orlov, P. S., & Voevoda, M. I. (2021). The Mutation Spectrum of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)-Associated Genes among Western Siberia Patients. *Journal of personalized medicine*, 11(1), 57. <https://doi.org/10.3390/jpm11010057>
- Jana, S., Mitra, P., & Roy, S. (2022). Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. *Diseases*, 11. <https://doi.org/10.3390/disease11010008>
- Kostovska, I., Trajkovska, K. T., Cekovska, S., Topuzovska, S., Kavrakova, J. B., Spasovski, G., Kostovski, O., & Labudovic, D. (2020). Role of urinary podocalyxin in early diagnosis of diabetic nephropathy. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, 58(4), 233–241. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0023>
- Leung, J.C., Lai, K.N., & Tang, S.C. (2018). Role of Mesangial-Podocytic-Tubular Cross-Talk in IgA Nephropathy. *Seminars in nephrology*, 38(5), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.05.018>
- Moh, M. C., Pek, S. L. T., Sze, K. C. P., Low, S., Subramaniam, T., Ang, K., Tang, W. E., Lee, S. B. M., Sum, C. F., & Lim, S. C. (2023). Associations of non-invasive indices of liver steatosis and fibrosis with progressive kidney impairment in adults with type 2 diabetes. *Acta diabetologica*, 60 (March). <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02058-3>
- Ossolinski, G., Jiwa, M., McManus, A., & Parsons, R. (2017). Do images of a personalised future body shape help with weight loss? A randomised controlled study. *Trials*, 18(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1907-6>
- Samsu N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed research international*, 2021, 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
- Shoji, M., Kobayashi, K., Takemoto, M., Sato, Y., & Yokote, K. (2016). Urinary podocalyxin levels were associated with urinary albumin levels among patients with diabetes. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 21(2), 164–167. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1118551>
- Sun, D., Zhao, X., & Meng, L. (2012). Relationship between urinary podocytes and kidney diseases. *Renal failure*, 34(3), 403–407. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.649627>
- Trimarchi, H., & Coppo, R. (2019). Podocytopathy in the mesangial proliferative immunoglobulin A nephropathy: new insights into the mechanisms of damage and progression. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(8), 1280–1285. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy413>
- Valencia, W. M., & Florez, H. (2017). How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, i6505. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6505>
- Wang, R., Yao, C., & Liu, F. (2020). Association between Renal Podocalyxin Expression and Renal Dysfunction in Patients with Diabetic Nephropathy: A Single-Center, Retrospective Case-Control Study. *BioMed research international*, 2020, 7350781. <https://doi.org/10.1155/2020/7350781>

- Watanabe, K., Okamoto, T., Saitou, T., Iwasaki, A., Matsushita, H., Takeuchi, K., Asai, A., Ito, Y., Hara, M., & Wakatsuki, A. (2023). Increased urinary albumin leakage is related to injuries of glomerular glycocalyx and podocytes, and associated with tubular dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*, 32, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.02.001>
- Wu, F., Chen, Y., Xiao, H., Zou, Z., Ning, J., Chen, H., & Zou, H. (2018). [Value of podocalyxin levels in urinary extracellular vesicles for diagnosis of diabetic nephropathy]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 38(9), 1126–1130. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2018.09.17>

Catatan kaki

Editor Akademis: Arli Aditya Parikesit (Institut Bio Scientia Internasional Indonesia, INDONESIA).

Pernyataan Konflik Kepentingan: Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun.

Kontribusi Penulis: TGO (Analisis formal, Metodologi, Validasi, Penyiapan naskah - draft, Penyiapan naskah - revidi & pengeditan); JEP (Konseptualisasi, Metodologi, Analisis formal, Investigasi, Penyiapan naskah - draft, Penyiapan naskah - revidi & pengeditan).

Berbagi Data: Tidak terdapat data yang relevan untuk dibagikan.

Catatan penerbit: Poltekkes Kemenkes Kendari menyatakan tetap netral sehubungan dengan klaim atas perspektif atau buah pikiran yang diterbitkan.

Author notes

theosobiagraccorno@gmail.com