

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII - NEPHROLOGY**

ȘTEFAN MARIA-MIHAELA



PhD THESIS

**IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF SERUM
AND URINARY AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS AND DIABETIC CHRONIC KIDNEY
DISEASE. A STUDY BASED ON HIGH-PERFORMANCE
LIQUID CHROMATOGRAPHY - MASS SPECTROMETRY
METHODS**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator
Prof. PETRICA LIGIA, MD PhD

**Timișoara
2025**

ABSTRACT

Chronic kidney diseases (CKD), especially CKD related to type 2 diabetes mellitus (T2DM), represents a significant global health issue, increasing morbidity and mortality. The rise in diabetes cases necessitates early diagnosis and management to enhance patient outcomes and reduce healthcare costs.

Diabetic kidney disease imposes economic strains, particularly in low- and middle-income countries, emphasizing the need for innovative, resource-efficient solutions. Utilizing serum and urinary biomarkers for early kidney damage detection through advancements in metabolomics allows for timely interventions, improving personalized treatment and potentially slowing disease progression.

This research aims to improve serum and urinary amino acids analysis using advanced mass spectrometry and high-performance liquid chromatography, targeting personalized medicine to mitigate CKD burdens associated with T2DM. Supporting global health priorities, it develops early diagnostic tools to prevent progression to end-stage renal disease.

At the European level, funding is directed towards biomarker development for early detection of kidney damage. In Romania, the increasing prevalence of T2DM and related renal complications challenge the healthcare system. The proposed methods aim to optimize national prevention and treatment strategies.

The study is particularly relevant for high-risk populations in Eastern Europe, where access to technology is limited, and CKD rates are high. The proposed solutions could strengthen local healthcare systems and align with public health goals focused on improving early detection and reducing chronic disease mortality.

1.1. DEFINITION OF THE CONCEPT AND CURRENT TERMINOLOGY

Chronic kidney disease is a serious condition defined by kidney abnormalities lasting over three months. It can be diagnosed by a glomerular filtration rate (GFR) below 60 mL/min/1.73 m² or persistent kidney damage, including proteinuria, albuminuria, or changes in serum analyses. CKD is classified into five stages based on estimated GFR (eGFR):

- **Stage 1:** Normal/increased eGFR (≥ 90 mL/min/1.73 m²) with kidney damage; asymptomatic, focus on managing risk factors.
- **Stage 2:** Mild reduction in eGFR (60–89 mL/min/1.73 m²) with kidney damage; symptoms absent, but monitoring is critical.
- **Stage 3:** Moderate decrease in eGFR (30–59 mL/min/1.73 m²), subdivided into **3a** (45–59) and **3b** (30–44); symptoms like fatigue and hypertension may appear, requiring dietary and blood pressure management.
- **Stage 4:** Severe reduction in eGFR (15–29 mL/min/1.73 m²); more pronounced symptoms, preparation for dialysis or transplantation begins.
- **Stage 5:** Kidney failure (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²), also known as end-stage renal disease (ESRD); requires dialysis or transplantation.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major cause of CKD, linked to hemodynamic and metabolic disruptions, oxidative stress, inflammation, and fibrosis, which are critical in the progression of diabetic nephropathy. Diabetic kidney disease can develop within 10 years in type 1 diabetes and is present in 3% of T2DM cases at diagnosis, emphasizing the need for early detection and intervention.

1.2. EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL RELEVANCE

The global prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is rising due to lifestyle changes and aging populations, particularly in low- and middle-income countries. In 2017, over 425 million people aged 20-79 had diabetes, expected to reach 628.6 million by 2045, with 79% in low- and middle-income countries, and approximately 212.4 million undiagnosed.

In developed countries, T2DM accounts for 40-50% of end-stage renal disease (ESRD) cases. About 20% of diabetes patients develop chronic kidney disease (CKD), increasing to 40% in the U.S., with 19% progressing to advanced stages. Over 80% of ESRD cases globally are linked to diabetes or hypertension.

While treated ESRD incidence is stable in high-income countries, it is rising in East and Southeast Asia due to improved survival rates and expanded access to

renal replacement therapy (RRT). Five-year survival rates for RRT vary: 41% in the U.S., 48% in Europe, and 60% in Japan.

Dialysis is the main RRT method, with significant disparities in access and outcomes. A study by Xie et al. (2018) reported an 89% increase in global CKD incidence from 1990 to 2016, with cases exceeding 21 million and deaths rising by 98%, especially in resource-limited areas.

1.3. ALBUMINURIA – THE PRIMARY DIAGNOSTIC MARKER

Chronic Kidney Disease (CKD) affects approximately 10% of adults worldwide and is characterized by kidney abnormalities lasting over three months. Diagnosis relies on the classification of albuminuria:

Albuminuria Classification:

- Normoalbuminuria: <30 mg/day; normal kidney function.
- Microalbuminuria: 30-300 mg/day; early glomerular dysfunction.
- Macroalbuminuria: >300 mg/day; severe kidney damage.

- **Normoalbuminuria**

Even with normoalbuminuria, diabetic patients may experience kidney issues, necessitating a multi-marker approach.

- **Microalbuminuria**

Microalbuminuria indicates early kidney damage and is vital for CKD staging per KDIGO guidelines. It correlates with cardiovascular risk and requires monitoring in at-risk patients.

- **Macroalbuminuria**

Macroalbuminuria signifies significant renal impairment, linked to CKD progression and cardiovascular risks, resulting from severe glomerular damage.

CKD Management

The CGA system (Cause, GFR, Albuminuria) evaluates CKD using GFR stages (G1-G5) to guide treatment. The albumin-to-creatinine ratio (ACR) helps determine glomerular damage extent.

Incidence and Risk

The annual incidence of microalbuminuria is about 2-3% in type 1 diabetes and 8% in type 2 diabetes, with faster progression in type 2 due to prolonged hyperglycemia. Regular monitoring is crucial to mitigate CKD progression risks.

Significance of the Glomerular Filtration Barrier

The glomerular filtration barrier (GFB) is crucial for kidney health, comprising the fenestrated glomerular endothelium, glomerular basement membrane (GBM), and podocytes. It selectively allows small molecules through while preventing protein loss, protecting against proteinuria linked to kidney disease and cardiovascular issues.

Key Components of the GFB

- Fenestrated Glomerular Endothelium: Permits water and small molecules; the glycocalyx repels negatively charged proteins.
- Glomerular Basement Membrane (GBM): Regulates the size and charge of filtered molecules, retaining plasma proteins.
- Podocytes: Form slit diaphragms as the final filtration barrier; their disruption leads to proteinuria and chronic kidney disease.

Functions of the GFB

The GFB controls molecular passage between blood and urine, allowing essential substances while blocking larger proteins and autoregulating intraglomerular pressure.

Dysfunction of the GFB

Integrity loss due to podocyte injury, glycocalyx degradation, or GBM thickening increases permeability, causing nephrotic syndrome and diabetic nephropathy. Podocyte damage is particularly detrimental and irreversible, leading to renal decline.

Biomarkers of Filtration Barrier Dysfunction

- **Traditional Markers:** Albuminuria and proteinuria indicate GFB dysfunction.
- **Novel Biomarkers:**
 - **Podocyte Injury:**
 - Podocalyxin (PCX): Elevated levels indicate damage.
 - Nephrin: Dysregulation reflects dysfunction.
 - **Endothelial Dysfunction:**
 - VCAM-1: Elevated in urine.
 - P-selectin: Linked to inflammation and barrier damage.
 - **Proximal Tubular Dysfunction:**
 - KIM-1: Indicates tubular injury.
 - NAG: Elevation suggests tubular damage.

Emerging Biomarkers

MicroRNAs and metabolomic markers provide insights into GFB integrity and early kidney damage, reflecting changes in function and inflammation.

Clinical Importance

Understanding GFB mechanisms enhances diagnosis and management of kidney diseases, especially diabetic kidney disease (DKD). Early detection through urinary biomarkers and metabolomic markers can guide interventions to stabilize GFB function and slow disease progression, improving patient outcomes.

The Role of Podocytes in Albuminuria

Podocytes are essential for the glomerular filtration barrier, with their unique structure ensuring filtration selectivity. Dysfunction leads to increased permeability and albuminuria.

Injury to podocytes disrupts the filtration barrier, causing conditions like nephrotic syndrome and diabetic nephropathy. Their irreversible loss compromises kidney function, particularly in focal segmental glomerulosclerosis (FSGS).

Cytoskeletal stability, regulated by actin-binding proteins, is crucial. Disruptions from oxidative stress contribute to podocyte dysfunction and proteinuria.

Podocytes interact with glomerular endothelial cells and the glomerular basement membrane (GBM), forming a coordinated filtration unit. GBM changes can

lead to albumin translocation, especially in diabetic nephropathy, where hyperglycemia increases permeability.

Podocyte pathology is central to various glomerular diseases, with albuminuria indicating dysfunction. Nephrotic syndrome and glomerulonephritis involve podocyte injury due to immune responses.

In summary, podocytes are vital for glomerular filtration, and their dysfunction is a key driver of kidney disease progression. Preserving podocyte function is crucial for mitigating chronic kidney disease.

The Role of the Proximal Tubule in Albuminuria Development

Under normal conditions, the proximal tubule reabsorbs most filtered albumin via receptor-mediated endocytosis, primarily using megalin and cubilin. However, in conditions like diabetes mellitus, this process is impaired due to structural changes in albumin and reduced receptor expression, leading to increased albumin excretion.

Key Biomarkers of Tubular Injury:

- KIM-1: Indicates tubular damage and correlates with albuminuria, particularly in diabetic nephropathy.
- NGAL: Elevated in response to ischemia and toxins, signaling progressive tubular dysfunction.
- MCP-1: A pro-inflammatory cytokine predicting inflammation and fibrosis in CKD.
- NAG: A marker of early tubular injury, correlating with albuminuria severity.

Emerging Biomarkers:

- GDF15: Linked to tubular cell stress.
- ACE2: Loss in urine correlates with worsening albuminuria.
- Irisin: Preserves mitochondrial function, with potential therapeutic implications.

Established Biomarkers for Tubular Dysfunction:

- α 1-Microglobulin (α 1M): Freely filtered and normally reabsorbed; increased levels indicate early tubular dysfunction.

- β 2-Microglobulin (β 2M): Used to differentiate between tubular and glomerular proteinuria.
- Retinol-Binding Protein (RBP): A strong indicator of tubular dysfunction.
- Uromodulin (UMOD): Lower levels correlate with kidney function decline and CKD risk.

Recent Insights:

New potential biomarkers like MXRA7 and urine lactate levels are being studied for their roles in CKD progression and metabolic stress impacts on tubular function. Metabolomic analyses have identified changes in tryptophan and glycine levels, reflecting early renal dysfunction and systemic inflammation.

Understanding these mechanisms and biomarkers is crucial for diagnosing and managing tubular dysfunction and its contribution to kidney diseases.

2. METABOLOMICS

2.1. SIGNIFICANCE AND APPLICATIONS OF THE TECHNIQUE

Metabolomics analyzes metabolites in biological systems, offering insights into cellular processes. It identifies and quantifies small-molecule metabolites, reflecting real-time physiological and pathological changes. Utilizing high-throughput techniques like mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, metabolomics profiles metabolic fluctuations due to genetic, environmental, or pathological factors.

Regarded as a dynamic field among "omics" sciences, metabolomics complements genomics and proteomics by revealing phenotype-level changes. Defined as the qualitative and quantitative analysis of all metabolites under specific conditions, it captures global biochemical changes. This capability is essential for biomarker discovery and personalized medicine, showcasing the importance of advanced analytical techniques for high-resolution profiling of metabolic alterations.

2.2. THE ROLE OF THE TECHNIQUE IN DKD

Traditional biomarkers such as albuminuria and serum creatinine are limited in identifying early diabetic kidney disease (DKD). Albuminuria may not indicate kidney dysfunction, while serum creatinine only increases after significant nephron loss, delaying intervention.

Metabolomics has become a vital tool in nephrology, analyzing metabolites that reflect both glomerular and tubular function. Techniques like liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) have revealed metabolic signatures linked to various DKD stages, showing changes in amino acids and oxidative stress markers before traditional indicators.

Key benefits of metabolomics include detecting subclinical renal injury and tubular dysfunction using urinary biomarkers like N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and kidney injury molecule-1 (KIM-1), which are more sensitive than eGFR estimates.

Additionally, metabolomics aids in risk stratification and monitoring CKD progression, allowing researchers to differentiate between slow and rapid CKD progression and facilitating earlier interventions. Specific metabolites linked to accelerated progression enhance predictive capabilities through machine learning.

Metabolomics also reveals molecular mechanisms of DKD, particularly oxidative stress and inflammation, guiding targeted therapies. Its clinical applications extend to precision medicine, enabling tailored treatment plans based on individual metabolic profiles.

As metabolomics technology advances and integrates with genomics and proteomics, it promises to improve CKD diagnostics and personalized treatment strategies, addressing the limitations of traditional biomarkers.

3. SERUM AND URINARY METABOLITES

3.1. ESTABLISHED PERSPECTIVES

The human metabolome reflects metabolic processes and is influenced by diet, hydration, disease, and genetics, making it key for biomarker discovery. A study found 445 unique metabolites in urine using techniques like NMR spectroscopy, GC-MS, and LC-MS/MS, covering amino acids, carbohydrates, vitamins, and lipids.

Analytical platforms enhance metabolite identification:

- NMR Spectroscopy: Broad detection with minimal prep.
- GC-MS: Specializes in volatile compounds.
- DFI/LC-MS/MS: Targets specific metabolite classes.
- LC-MS/MS: High-throughput analysis for low-abundance metabolites.
- ICP-MS: Quantifies trace elements linked to kidney function.

Characterizing the metabolome aids diagnostics, connecting metabolites to conditions like chronic kidney disease, diabetes, and cancer, while factors like age and gender impact studies.

Metabolomics supports personalized medicine by integrating data with genomics and proteomics, tracking metabolic changes for health feedback, improve data interpretation, allowing classification into metabolic phenotypes for tailored treatments.

In summary, metabolomics highlights urinary and serum composition's diagnostic potential, with advanced techniques facilitating diverse metabolite identification. Its evolving applications in diagnostics and personalized medicine underscore its importance in precision healthcare.

3.2. THE ROLE OF METABOLITES IN COMPLEX PATHOLOGICAL MECHANISMS

Metabolites are crucial in the pathophysiology of complex diseases, serving as mediators in biochemical interactions. While metabolic networks are normally

regulated, disruptions can lead to disease progression. Metabolomics has improved our understanding of these alterations, revealing disease mechanisms and potential therapeutic targets.

Metabolic dysregulation is significant in inflammatory and immune-mediated diseases, with intermediates like kynurenines and short-chain fatty acids affecting immune responses. For instance, changes in tryptophan metabolism are linked to chronic inflammation, impacting autoimmune diseases and metabolic syndrome.

Additionally, metabolic disturbances relate to oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which are critical in chronic diseases. Mitochondrial issues affect energy production and lead to cellular damage, with carnitine metabolism abnormalities tied to disorders like type 2 diabetes.

In diagnosing gastrointestinal (GI) disorders, metabolomics offers noninvasive methods for early diagnosis and monitoring through urinary chemical signatures.

In cancer biology, tumor cells undergo metabolic reprogramming, demonstrating increased glycolysis as seen in the Warburg effect, with metabolomic profiling indicating elevated lactate and glutamine in tumors.

Advancements in metabolomics also illuminate neurological disorders, where metabolic dysregulation is key. Alzheimer's shows disrupted neurotransmitter metabolism, and Parkinson's is linked to dopamine metabolism changes.

In summary, metabolites are vital markers and mediators of disease, providing targets for therapeutic intervention. The evolution of metabolomics, along with other omics approaches, aims to uncover new disease mechanisms and improve precision medicine.

3.3. THE INVOLVEMENT OF METABOLITES IN DIABETIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

Metabolomics has shed light on the biochemical disturbances in Diabetic Kidney Disease (DKD), facilitating early biomarker discovery and therapeutic targets. Key metabolic pathways include:

- Uremic Toxins: Accumulation of toxins like indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate from gut microbiota impacts oxidative stress and inflammation, worsening DKD progression. Indoxyl sulfate is linked to endothelial

dysfunction and renal fibrosis, while p-cresyl sulfate correlates with cardiovascular morbidity.

- Advanced Glycation End-products (AGEs): Formed through non-enzymatic glycation, AGEs accumulate in renal tissues, causing structural damage and promoting inflammation via RAGE activation, which contributes to glomerulosclerosis and cardiovascular risks.
- Lipid Metabolism: Disturbances in fatty acids, such as increased ceramide and altered levels of linoleic and hexadecanoic acids, are implicated in oxidative stress and renal dysfunction. Elevated triglycerides and small dense LDL particles exacerbate cardiovascular disease in CKD patients.
- Amino Acid Metabolism: Changes in amino acids and the kynurenine pathway (KP) are noted in DKD. Serum levels of tryptophan decrease while kynurenine and its metabolites increase, suggesting a link between KP activation and kidney damage. Elevated kynurenine levels may also correlate with cardiovascular outcomes.

These findings highlight the role of metabolites in DKD pathophysiology, indicating their potential as biomarkers for disease progression and therapeutic intervention.

3.4. NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES BASED ON AMINO ACIDS

Recent advancements in nephrology highlight amino acids as potential treatments for chronic kidney disease (CKD) and diabetic nephropathy. Unlike traditional therapies that mainly control blood pressure and glycemia, amino acids target oxidative stress, inflammation, and metabolic imbalances.

Key Amino Acids

- Taurine: This sulfur-containing amino acid mitigates kidney damage by reducing oxidative stress and influencing the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), enhancing mitochondrial function and osmoregulation in diabetic nephropathy.

- Glycine: Known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, glycine helps protect kidneys by reducing oxidative stress and improving function, especially in ischemia-reperfusion injury.
- L-Carnitine: Vital for mitochondrial metabolism, L-carnitine supplementation may enhance insulin sensitivity, lipid profiles, and reduce oxidative damage, supporting vascular health in CKD patients.
- L-Arginine: Essential for nitric oxide production, L-arginine can improve vascular function and oxidative stress markers, showing potential benefits for diabetic patients.
- Histidine: With antioxidant properties, histidine may alleviate oxidative stress in CKD and improve glycemic control, with ongoing investigations into its broader health benefits.

CONCLUSION

Amino acid-based therapies offer a promising avenue for treating CKD and diabetic nephropathy, necessitating further research to confirm their efficacy and safety.

As previously noted, chronic kidney disease (CKD), particularly diabetic kidney disease (DKD), represents a major global health challenge associated with elevated rates of morbidity and mortality. The impact of DKD is profound, not only affecting the lives of millions of individuals but also placing a significant burden on healthcare systems worldwide. The rising prevalence of diabetes, a primary contributor to CKD, underscores the urgency of early detection and intervention.

The objective of our research is to enhance the detection of serum and urinary amino acids that may play a crucial role in the early diagnosis of diabetic kidney disease. By identifying specific metabolites that are altered in the presence of DKD, we aim to develop more effective diagnostic methods. This will be accomplished through the application of advanced Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC) techniques, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method and robust statistical analyses, to ensure a comprehensive assessment of metabolic changes.

In the initial phase, we selected a total of 110 participants: 20 healthy individuals serving as controls, along with 90 patients categorized into three subgroups based on their albumin levels: normoalbuminuric, microalbuminuric, and macroalbuminuric. These subjects were recruited from the nephrology and diabetes departments at the Pius Brinzeu County Emergency Hospital in Timisoara, ensuring a diverse and representative sample for our study.

During our first study, we utilized the UHPLC method, which incorporated both untargeted multivariate and univariate analyses. This multifaceted approach resulted in the identification of metabolites that may aid in diagnosing the disease. Notable findings in serum included methoxytryptophan, serotonin-sulfate, taurine, kynurenic acid, and acetylcarnitines, which displayed significant relevance in distinguishing group C (controls) from subgroups P1-P3 (normo, micro and macroalbuminuric). In urine, metabolites such as o-phosphothreonine, aspartic acid, uric acid, and methoxytryptophan proved to be crucial in distinguishing between group C and the diabetic kidney disease group, highlighting the importance of these metabolites in the diagnostic process.

Progressing to the subsequent stage, our second study employed targeted multivariate analysis to identify and quantify metabolites relevant to the diagnosis of diabetic kidney disease. This phase allowed us to focus on specific metabolites that have shown promise in previous findings. Key metabolites identified included taurine, acetylcarnitine, tryptophan, kynurenic acid, glycine, and its derivative tiglylglycine. Each of these metabolites has been implicated in metabolic pathways that could influence kidney function and disease progression.

The third research expands on previous studies by concentrating on the identification and correlation of specific metabolites associated with dysfunction markers in endothelial cells, proximal tubules, and podocytes.

For instance, serum glycine has a notable correlation with endothelial markers, particularly vascular cell adhesion molecule (VCAM). This relationship is critical as it suggests a potential pathway through which glycine could influence endothelial function and, consequently, vascular health. Furthermore, urinary glycine displays a strong positive correlation with p-selectin and VCAM, indicating its potential role as a biomarker for endothelial dysfunction. Similarly, urinary TRP correlates with podocalyxin, kidney injury molecule-1 (KIM1), and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), which are vital indicators of podocyte integrity and renal

tubular function. Additionally, urinary tiglylglycine shows a robust positive correlation with several markers linked to podocytes and proximal tubules, such as nephrin, podocalyxin, KIM1, and NAG. These correlations not only enhance our understanding of the biochemical pathways involved in renal function but also highlight the impact of these metabolites on future research directions. As we continue to leverage technology in our studies, the potential for developing novel diagnostic tools and therapeutic strategies appears promising.

The connection between certain metabolites and their markers highlights the need for advanced technologies to understand human health better. In the future, using metabolomics is expected to provide deeper insights, leading to new ways to treat and manage various diseases. Ongoing technological improvements in this area not only increase our current knowledge but also pave the way for innovative healthcare solutions.

By using these advanced methods and focusing on the unique profiles of metabolites, our research aims to improve diagnostic accuracy and discover new treatment targets. Identifying specific biomarkers related to diabetic kidney disease can help enhance monitoring and management strategies, ultimately reducing the health risks associated with this common condition. Our findings aim to significantly contribute to the understanding of DKD and its metabolic effects, laying the groundwork for future research and clinical use.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – NEFROLOGIE

ȘTEFAN MARIA-MIHAELA



TEZĂ DE DOCTORAT

IDENTIFICAREA ȘI CARACTERIZAREA AMINOACIZILOR
SERICI ȘI URINARI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT DE
TIP 2 ȘI BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI DIABETIC. STUDIU
REALIZAT FOLOSIND METODE BAZATE PE
CROMATOGRAFIE LICHIDĂ DE ÎNALTĂ PERFORMANȚĂ
CU SPECTROMETRIE DE MASĂ.

REZUMAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. PETRICA LIGIA

Timișoara
2025

REZUMAT

Boala cronică de rinichi (BCR), în special boala renală diabetică reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel global, crescând morbiditatea și mortalitatea. Creșterea numărului de cazuri de diabet impune necesitatea unui diagnostic și a unei gestionări timpurii pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților și a reduce costurile sistemului de sănătate.

Nefropatia diabetică generează presiuni economice, mai ales în țările cu venituri mici și medii, subliniind necesitatea unor soluții inovatoare și eficiente din punct de vedere al resurselor. Utilizarea biomarkerilor pentru detectarea precoce a afectării renale, prin progresele în metabolomică, permite intervenții la timp, îmbunătățind tratamentul personalizat și încetinind potențial progresia bolii.

Această cercetare are ca scop îmbunătățirea analizei aminoacizilor serici și urinari prin utilizarea spectrometriei de masă avansate și a cromatografiei lichide de înaltă performanță, vizând medicina personalizată pentru reducerea impactului BCR asociat cu T2DM. În sprijinul priorităților globale de sănătate, studiul dezvoltă instrumente de diagnostic precoce pentru prevenirea progresiei către boala renală în stadiu terminal.

La nivel european, finanțarea este direcționată către dezvoltarea biomarkerilor pentru detectarea timpurie a afectării renale. În România, prevalența în creștere a diabetului zaharat și a complicațiilor renale asociate, reprezintă o provocare pentru sistemul de sănătate. Metodele propuse vizează optimizarea strategiilor naționale de prevenție și tratament.

Studiul este deosebit de relevant pentru populațiile cu risc crescut din Europa de Est, unde accesul la tehnologie este limitat, iar prevalența bolii cronice de rinichi este ridicată. Soluțiile propuse ar putea consolida sistemele locale de sănătate și să se alinieze cu obiectivele de sănătate publică, axate pe îmbunătățirea detectării precoce și reducerea mortalității cauzate de bolile cronice.

1.1. DEFINIȚIA CONCEPTULUI ȘI TERMINOLOGIA ACTUALĂ

Boala cronică de rinichi (BCR) este o afecțiune gravă definită prin anomalii renale care persistă mai mult de trei luni. Diagnosticul se bazează pe rata de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 mL/min/1,73 m² sau pe prezența unei afectări renale persistente, incluzând proteinurie, albuminurie sau modificări ale analizelor serice. BCR este clasificată în cinci stadii pe baza ratei estimative de filtrare glomerulară (RFG_e):

- **Stadiul 1:** RFG_e normal/creștere (≥ 90 mL/min/1,73 m²) cu afectare renală; asimptomatic, accent pe gestionarea factorilor de risc.
- **Stadiul 2:** Reducere ușoară a RFG_e (60–89 mL/min/1,73 m²) cu afectare renală; simptome absente, dar monitorizarea este esențială.
- **Stadiul 3:** Scădere moderată a RFG_e (30–59 mL/min/1,73 m²), subdivizat în 3a (45–59) și 3b (30–44); pot apărea simptome precum oboseala și hipertensiunea, necesitând gestionarea dietei și a tensiunii arteriale.
- **Stadiul 4:** Reducere severă a RFG_e (15–29 mL/min/1,73 m²); simptome mai pronunțate, începe pregătirea pentru dializă sau transplant.
- **Stadiul 5:** Insuficiență renală (RFG_e <15 mL/min/1,73 m²), cunoscută și ca boală renală în stadiu terminal (ESRD); necesită dializă sau transplant.

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) este o cauză majoră a BCR, fiind asociat cu perturbări hemodinamice și metabolice, stres oxidativ, inflamație și fibroză, care joacă un rol esențial în progresia nefropatiei diabetice. Boala renală diabetică se poate dezvolta în decurs de 10 ani în diabetul de tip 1 și este prezentă la 3% dintre pacienții cu DZ2 încă de la diagnostic, ceea ce subliniază necesitatea detectării și intervenției timpurii.

1.2. EPIDEMIOLOGIE ȘI RELEVANȚĂ CLINICĂ

Prevalența globală a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) este în creștere din cauza schimbărilor stilului de viață și a îmbătrânirii populației, în special în țările cu venituri mici și medii. În 2017, peste 425 de milioane de persoane cu vârsta între 20-

79 de ani aveau diabet, număr estimat să ajungă la 628,6 milioane până în 2045, dintre care 79% vor fi în țările cu venituri mici și medii, iar aproximativ 212,4 milioane vor rămâne nediagnosticate.

În țările dezvoltate, DZ2 este responsabil pentru 40-50% din cazurile de boală renală în stadiu terminal. Aproximativ 20% dintre pacienții cu diabet dezvoltă boală cronică de rinichi, procent ce crește la 40% în SUA, dintre care 19% progresează către stadii avansate. Peste 80% dintre cazurile de boala renala în stadiu terminal la nivel global sunt asociate diabetului sau hipertensiunii.

În timp ce incidența bolii renale în stadiul terminal tratată este stabilă în țările cu venituri mari, aceasta este în creștere în Asia de Est și de Sud-Est datorită îmbunătățirii ratelor de supraviețuire și extinderii accesului la terapia de substituție renală (TSR). Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru TSR variază: 41% în SUA, 48% în Europa și 60% în Japonia.

Dializa este principala metodă de terapie de substituție renală, însă există disparități semnificative în ceea ce privește accesul și rezultatele tratamentului. Un studiu realizat de Xie et al. din 2018 a raportat o creștere cu 89% a incidenței globale a BCR între 1990 și 2016, cu peste 21 de milioane de cazuri și o creștere de 98% a deceselor, în special în zonele cu resurse limitate.

1.3. ALBUMINURIA – PRINCIPALUL MARKER DIAGNOSTIC

Boala cronică de rinichi (BCR) afectează aproximativ 10% dintre adulții la nivel mondial și este caracterizată prin anomalii renale care persistă mai mult de trei luni. Diagnosticul se bazează pe clasificarea albuminuriei:

Clasificarea albuminuriei:

- **Normoalbuminurie:** <30 mg/zi; funcție renală normală.
- **Microalbuminurie:** 30-300 mg/zi; disfuncție glomerulară timpurie.
- **MRACoalbuminurie:** >300 mg/zi; afectare renală severă.

◆ Normoalbuminuria

Chiar și în prezența normoalbuminuriei, pacienții diabetici pot avea probleme renale, necesitând o abordare bazată pe mai mulți markeri.

◆ **Microalbuminuria**

Microalbuminuria indică afectare renală timpurie și este esențială în stadializarea BCR conform ghidurilor KDIGO. Aceasta este, de asemenea, corelată cu riscul cardiovascular și necesită monitorizare atentă la pacienții cu risc.

◆ **MRACoalbuminuria**

MRACoalbuminuria semnalează o afectare renală semnificativă, fiind asociată cu progresia BCR și cu riscuri cardiovasculare ridicate, rezultând din leziuni severe ale glomerulilor.

Managementul bolii cronice de rinichi

Sistemul CGA (Cauză, RFGe, Albuminurie) este utilizat pentru evaluarea BCR, folosind stadializarea RFG (G1-G5) pentru ghidarea tratamentului. Raportul albumină-creatinină (RAC) este un indicator important al gradului de afectare glomerulară.

Incidență și Factori de Risc

Incidența anuală a microalbuminuriei este de aproximativ 2-3% în diabetul de tip 1 și de 8% în diabetul de tip 2, progresia fiind mai rapidă în diabetul de tip 2 din cauza hiperglicemiei prelungite. Monitorizarea regulată este esențială pentru a reduce riscul de progresie a BCR.

Semnificația Barierei de Filtrare Glomerulară (BFG)

Bariera de filtrare glomerulară (BFG) este esențială pentru sănătatea renală, fiind compusă din endoteliul glomerular fenestrat, membrana bazală glomerulară (MBG) și podocite. Aceasta permite trecerea moleculelor mici și împiedică pierderea proteinelor, protejând împotriva proteinuriei asociate bolilor renale și cardiovasculare.

Componentele cheie ale barierei de filtrare glomerulare

- **Endoteliul glomerular fenestrat:** Permite trecerea apei și a moleculelor mici; glicocalixul respinge proteinele încărcate negativ.
- **Membrana bazală glomerulară (MBG):** Reglează dimensiunea și sarcina moleculelor filtrate, reținând proteinele plasmatic.

- **Podocitele:** Formează diafragme de fante ca barieră finală de filtrare; deteriorarea acestora duce la proteinurie și BCR.

Funcțiile barierei de filtrare glomerulare

BFG controlează trecerea moleculelor între sânge și urină, permițând substanțelor esențiale să fie reabsorbite și prevenind pierderea proteinelor mari.

Disfuncția barierei de filtrare glomerulare

Pierderea integrității barierei din cauza leziunilor podocitelor, degradării glicocalixului sau îngroșării MBG crește permeabilitatea, conducând la sindrom nefrotic și nefropatie diabetică. Leziunile podocitare sunt deosebit de grave și ireversibile, accelerând declinul renal.

Biomarkeri ai Disfuncției Barierei de Filtrare

- ❖ **Markeri tradiționali:** Albuminuria și proteinuria sunt principalii indicatori ai disfuncției BFG
- ❖ **Markeri noi:**
 - **Leziuni podocitare:**
 - Podocalixina (PCX): Niveluri crescute indică afectare podocitară.
 - Nephrin: Dereglarea sa reflectă disfuncție glomerulară.
 - **Disfuncție endotelială:**
 - VCAM-1: Niveluri crescute în urină.
 - P-selectina: Asociată cu inflamația și deteriorarea barierei.
 - **Disfuncție tubulară:**
 - KIM-1: Indicator al leziunilor tubulare.
 - NAG: Creșterea sugerează afectare tubulară precocă.

Rolul Podocitelor în Albuminurie

Podocitele sunt esențiale pentru bariera de filtrare glomerulară, având o structură unică ce asigură selectivitatea filtrării. Disfuncția acestora duce la creșterea permeabilității și albuminurie.

Leziunile podocitare compromit bariera de filtrare, favorizând afecțiuni precum sindromul nefrotic și nefropatia diabetică. Pierderea ireversibilă a podocitelor

afectează grav funcția renală, fiind implicată în glomeruloscleroza segmentară focală (FSGS).

Rolul Tubului Proximal în Dezvoltarea Albuminuriei

În condiții normale, tubul proximal reabsoarbe majoritatea albuminei filtrate prin endocitoză mediată de receptori, utilizând în principal megalina și cubilina. În nefropatia diabetică, acest proces este afectat de modificările structurale ale albuminei și de scăderea expresiei receptorilor, ceea ce duce la o excreție crescută de albumină.

❖ **Biomarkeri ai leziunilor tubulare:** KIM-1, NGAL, MCP-1, NAG.

❖ **Biomarkeri emergenți:** GDF15, ACE2, Irisin.

Înțelegerea acestor mecanisme și biomarkeri este esențială pentru diagnosticarea și gestionarea disfuncției tubulare și a bolilor renale.

2. METABOLOMICA

2.1. SEMNIFICAȚIA ȘI APLICAȚIILE TEHNICII

Metabolomica analizează metaboliții din sistemele biologice, oferind perspective asupra proceselor celulare. Aceasta identifică și cuantifică metaboliții de mici dimensiuni, reflectând schimbările fiziologice și patologice în timp real. Utilizând tehnici de înaltă performanță, precum spectrometria de masă (MS) și spectroscopia prin rezonanță magnetică nucleară (NMR), metabolomica permite profilarea fluctuațiilor metabolice determinate de factori genetici, de mediu sau patologici.

Considerată un domeniu dinamic în cadrul științelor „omice”, metabolomica completează genomica și proteomica prin evidențierea modificărilor fenotipice. Definită ca analiza calitativă și cantitativă a tuturor metaboliților în condiții specifice, aceasta surprinde modificările biochimice globale. Această capacitate este esențială pentru descoperirea biomarkerilor și medicina personalizată, demonstrând importanța tehnicilor analitice avansate pentru profilarea metabolică de înaltă rezoluție.

2.2. ROLUL TEHNICII ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI ASOCIATĂ DIABETULUI

Biomarkerii tradiționali, precum albuminuria și creatinina serică, au limitări în identificarea precoce a bolii renale diabetice. Albuminuria nu reflectă întotdeauna disfuncția renală, iar creatinina serică crește doar după pierderea semnificativă a nefronilor, întârziind intervențiile.

Metabolomica a devenit un instrument esențial în nefrologie, analizând metaboliții care reflectă atât funcția glomerulară, cât și cea tubulară. Tehnici precum cromatografia lichidă cuplată cu spectrometrie de masă (LC-MS) au identificat semnături metabolice asociate diferitelor stadii ale bolii cronice de rinichi diabetice, evidențiind modificări ale aminoacizilor și markerilor de stres oxidativ înainte de apariția indicatorilor tradiționali.

Principalele beneficii ale metabolomicii includ detectarea leziunilor renale subclinice și a disfuncției tubulare prin biomarkeri urinari precum N-acetil- β -D-glucosaminidaza (NAG) și molecula de leziune renală-1 (KIM-1), care sunt mai sensibili decât estimările ratei de filtrare glomerulară.

În plus, metabolomica ajută la stratificarea riscului și monitorizarea progresiei bolii cronice de rinichi, permițând diferențierea între progresia lentă și cea rapidă a bolii și facilitând intervenții timpurii. Anumiți metaboliți asociați cu progresia accelerată a bolii îmbunătățesc capacitățile predictive prin metode de învățare automată.

Metabolomica oferă, de asemenea, informații asupra mecanismelor moleculare ale bolii cronice de rinichi diabetica, în special asupra stresului oxidativ și inflamației, contribuind la dezvoltarea unor terapii țintite. Aplicațiile sale clinice se extind la medicina de precizie, permițând elaborarea unor planuri de tratament personalizate în funcție de profilul metabolic individual.

Pe măsură ce tehnologia metabolomică avansează și se integrează cu genomica și proteomica, aceasta promite îmbunătățirea diagnosticului BCR și a strategiilor de tratament personalizat, depășind limitările biomarkerilor tradiționali.

3. METABOLIȚII SERICI ȘI URINARI

3.1. PERSPECTIVE STABILITE

Metabolomul uman reflectă procesele metabolice și este influențat de dietă, hidratare, boli și factori genetici, fiind esențial în descoperirea biomarkerilor. Un studiu a identificat 445 de metaboliți unici în urină folosind tehnici precum spectroscopia RMN, GC-MS și LC-MS/MS, incluzând aminoacizi, carbohidrați, vitamine și lipide.

Platformele analitice îmbunătățesc identificarea metaboliților:

- **Spectroscopia RMN:** Detectare largă cu pregătire minimă a probelor.
- **GC-MS:** Specializată în compuși volatili.
- **DFI/LC-MS/MS:** Vizat pe clase specifice de metaboliți.
- **LC-MS/MS:** Analiză cu randament ridicat pentru metaboliți cu abundență scăzută.
- **ICP-MS:** Cuantifică oligoelementele asociate funcției renale.

Caracterizarea metabolomului ajută la diagnosticare, corelând metaboliții cu afecțiuni precum boala cronică de rinichi, diabetul și cancerul, în timp ce factori precum vârsta și sexul influențează studiile.

Metabolomica susține medicina personalizată prin integrarea datelor cu genomica și proteomica, monitorizând schimbările metabolice pentru evaluarea sănătății.

În concluzie, metabolomica evidențiază potențialul în diagnostic, iar tehnicile avansate facilitează identificarea diverselor categorii de metaboliți. Aplicațiile sale în evoluție subliniază importanța sa în medicina de precizie.

3.2. ROLUL METABOLIȚILOR ÎN MECANISME PATOLOGICE COMPLEXE

Metaboliții sunt esențiali în fiziopatologia bolilor complexe, acționând ca mediatori ai interacțiunilor biochimice. Deși rețelele metabolice sunt în mod normal

reglate, perturbările acestora pot contribui la progresia bolilor. Metabolomica a îmbunătățit înțelegerea acestor modificări, oferind perspective asupra mecanismelor bolii și a țintelor terapeutice potențiale.

Dereglările metabolice joacă un rol semnificativ în bolile inflamatorii și autoimune, metaboliți intermediari precum kinureninele și acizii grași cu lanț scurt influențând răspunsurile imune. Spre exemplu, modificările metabolismului triptofanului sunt asociate cu inflamația cronică, având implicații în bolile autoimune și sindromul metabolic.

În plus, dezechilibrele metabolice sunt legate de stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială, factori esențiali în bolile cronice. Problemele mitocondriale afectează producția de energie și provoacă leziuni celulare, iar anomaliile metabolismului carnitinei sunt corelate cu afecțiuni precum diabetul de tip 2.

În diagnosticarea bolilor gastrointestinale, metabolomica oferă metode neinvazive pentru identificarea timpurie și monitorizarea bolii prin semnaturi chimice urinare.

În oncologie, celulele tumorale suferă reprogramare metabolică, caracterizată prin creșterea glicolizei, așa cum este observat în efectul Warburg. Profilul metabolomic indică niveluri crescute de lactat și glutamină în tumorile maligne.

Progresele în metabolomică oferă, de asemenea, perspective asupra tulburărilor neurologice, unde dereglările metabolice sunt esențiale. De exemplu, boala Alzheimer prezintă anomalii în metabolismul neurotransmițătorilor, în timp ce boala Parkinson este legată de alterări ale metabolismului dopaminei.

În concluzie, metaboliții sunt markeri și mediatori esențiali ai bolii, oferind ținte pentru intervenții terapeutice. Dezvoltarea metabolomicii, împreună cu alte abordări "omice", își propune să descopere noi mecanisme patologice și să îmbunătățească medicina de precizie.

3.3. IMPLICAREA METABOLIȚILOR ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI DIABETICĂ

Metabolomica a oferit perspective asupra dereglărilor biochimice din boala cronică de rinichi diabetică, facilitând descoperirea timpurie a biomarkerilor și identificarea țintelor terapeutice. Principalele căi metabolice implicate includ:

- **Toxine uremice:** Acumularea de toxine precum sulfatul de indoxil și sulfatul de p-cresil, produse de microbiomul intestinal, influențează stresul oxidativ și inflamația, accelerând progresia bolii cronice de rinichi diabetice. Sulfatul de indoxil este asociat cu disfuncția endotelială și fibroza renală, în timp ce sulfatul de p-cresil corelează cu morbiditatea cardiovasculară.
- **Produse avansate de glicare:** Se formează prin glicare non-enzimatică și se acumulează în țesuturile renale, provocând leziuni structurale și inflamatorii prin activarea receptorului RAGE. Acest proces contribuie la glomeruloscleroză și la riscuri cardiovasculare crescute.
- **Metabolismul lipidic:** Dereglările acizilor grași, precum creșterea ceramidelor și modificările nivelurilor de acid linoleic și hexadecanoic, sunt implicate în stresul oxidativ și disfuncția renală. Creșterea trigliceridelor și a particulelor LDL mici și dense agravează bolile cardiovasculare la pacienții cu BCR.
- **Metabolismul aminoacizilor:** Modificările în metabolismul aminoacizilor și activarea căii kinureninei (KP) sunt observate în boala renală diabetica. Nivelurile serice de triptofan scad, în timp ce kinurenina și metaboliții săi cresc, sugerând o legătură între activarea KP și deteriorarea renală. Nivelurile crescute de kinurenină pot, de asemenea, să fie corelate cu riscurile cardiovasculare.

Aceste constatări subliniază rolul metaboliților în fiziopatologia bolii renale diabetice, indicând potențialul lor ca biomarkeri pentru progresia bolii și intervențiile terapeutice.

3.4. ABORDĂRI TERAPEUTICE NOI BAZATE PE AMINOACIZI

Progresele recente în nefrologie subliniază aminoacizii ca posibile tratamente pentru boala cronică de rinichi (BCR) și nefropatia diabetică. Spre deosebire de terapiile tradiționale care controlează în principal tensiunea arterială și glicemia, aminoacizii vizează stresul oxidativ, inflamația și dezechilibrele metabolice.

Aminoacizi cheie

- **Taurina:** Acest aminoacid care conține sulf reduce leziunile renale prin diminuarea stresului oxidativ și influențarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), îmbunătățind funcția mitocondrială și osmoreglarea în nefropatia diabetică.
- **Glicina:** Cunoscută pentru proprietățile sale antioxidante și antiinflamatorii, glicina ajută la protejarea rinichilor prin reducerea stresului oxidativ și îmbunătățirea funcției, în special în cazul leziunilor ischemice-reperfuzionale.
- **L-Carnitina:** Esențială pentru metabolismul mitocondrial, suplimentarea cu L-carnitină poate îmbunătăți sensibilitatea la insulină, profilurile lipidice și reduce daunele oxidative, sprijinind sănătatea vasculară la pacienții cu BCR.
- **L-Arginina:** Esențială pentru producerea de oxid nitric, L-arginina poate îmbunătăți funcția vasculară și markerii stresului oxidativ, demonstrând beneficii potențiale pentru pacienții diabetici.
- **Histidina:** Cu proprietăți antioxidante, histidina poate reduce stresul oxidativ în BCR și poate îmbunătăți controlul glicemic, fiind în prezent investigată pentru beneficiile sale generale asupra sănătății.

CONCLUZIE

Terapiile pe bază de aminoacizi oferă o cale promițătoare pentru tratarea BCR și nefropatiei diabetice, necesitând cercetări suplimentare pentru a confirma eficiența și siguranța acestora.

Așa cum s-a menționat anterior, boala cronică de rinichi (BCR), în special boala cronică de rinichi diabetică, reprezintă o provocare globală majoră de sănătate, fiind asociată cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate. Impactul bolii cronice de rinichi diabetice este profund, nu doar asupra vieților a milioane de indivizi, ci și asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume. Prevalența în creștere a diabetului,

un factor principal contribuind la BCR, subliniază urgența depistării și intervenției timpurii.

Obiectivul cercetării noastre este de a îmbunătăți detectarea aminoacizilor serici și urinari care ar putea juca un rol crucial în diagnosticul precoce al bolii cronice de rinichi diabetice. Prin identificarea unor metaboliți specifici care sunt modificați în prezența BCRD, dorim să dezvoltăm metode de diagnostic mai eficiente. Acest lucru a fost realizat prin aplicarea tehnicilor avansate de Cromatografie lichidă de înaltă performanță (UHPLC), împreună cu metoda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) și analize statistice robuste, pentru a asigura o evaluare cuprinzătoare a schimbărilor metabolice.

În prima fază, am selectat un total de 110 participanți: 20 de persoane sănătoase, ca și grup de control, împreună cu 90 de pacienți împărțiți în trei subgrupuri în funcție de nivelurile lor de albumină: normoalbuminuric, microalbuminuric și macroalbuminuric. Acești subiecți au fost recrutați din departamentele de nefrologie și diabetologie ale Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” din Timișoara, asigurându-se astfel un eșantion divers și reprezentativ pentru studiul nostru.

În cadrul primului nostru studiu, am utilizat metoda UHPLC, care a inclus analiza multivariată și univariată nețintită. Această abordare diversă a dus la identificarea de metaboliți care ar putea ajuta la diagnosticul bolii. Descoperiri notabile în ser au inclus metoxitriptofan, sulfat de serotonin, taurină, acid chinurenic și acilcarnitină, care au arătat o relevanță semnificativă în diferențierea grupului C (controli) de subgrupurile P1-P3 (normo, micro și microalbuminurici). În urină, metaboliți precum o-fosfotreonina, acidul aspartic, acidul uric și metoxitriptofan s-au dovedit a fi esențiali în diferențierea grupului C de grupul cu boală renală diabetică, subliniind importanța acestor metaboliți în procesul diagnostic.

Trecând la etapa următoare, al doilea nostru studiu a utilizat analiza multivariată țintită pentru a identifica și cuantifica metaboliții relevanți pentru diagnosticul bolii renale diabetice. Această fază ne-a permis să ne concentrăm pe metaboliții specifici care au arătat relevanța în constatările anterioare. Metaboliți cheie identificați au inclus taurină, acilcarnitină, triptofan, acid kinurenic, glicină și derivatul său tiglicină. Fiecare dintre acești metaboliți a fost implicat în căi metabolice care ar putea influența funcția renală și progresia bolii.

Al treilea studiu extinde cercetările anterioare concentrându-se pe identificarea și corelarea metaboliților specifici asociați cu markerii de disfuncție ai celulelor endoteliale, tuburilor proximale și podocitelor.

De exemplu, glicina serică are o corelație notabilă cu markerii endoteliali, în special cu molecula de aderență celulară vasculară (VCAM). Această relație este esențială, deoarece sugerează o cale potențială prin care glicina ar putea influența funcția endotelială și, prin urmare, sănătatea vasculară. Mai mult, glicina urinară prezintă o corelație puternică pozitivă cu p-selectina și VCAM, indicând rolul său potențial ca biomarker pentru disfuncția endotelială. Similar, triptofanul urinar se corelează cu podocalixina, moleculele de leziune renală (KIM1) și N-acetil- β -D-glucosaminidaza (NAG), care sunt indicatori esențiali ai integrității podocitelor și funcției tubulare renale.

În plus, tiglicina urinară prezintă o corelație pozitivă puternică cu mai mulți markeri legați de podocite și tubul proximal, cum ar fi nefrina, podocalixina, KIM1 și NAG. Aceste corelații nu doar că îmbunătățesc înțelegerea noastră a căilor biochimice implicate în funcția renală, dar subliniază și impactul acestor metaboliți asupra direcțiilor viitoare ale cercetării. Pe măsură ce continuăm să valorificăm tehnologia în studiile noastre, potențialul de a dezvolta instrumente diagnostice și strategii terapeutice noi pare promițător.

Legătura dintre anumiți metaboliți și markerii lor subliniază nevoia de tehnologii avansate pentru a înțelege mai bine sănătatea umană. În viitor, utilizarea metabolomicii se preconizează că va oferi informații mai profunde, conducând la noi moduri de tratare și gestionare a diferitelor boli. Îmbunătățirile tehnologice continue în acest domeniu nu doar că cresc cunoștințele noastre actuale, dar pavează și drumul pentru soluții inovative în îngrijirea sănătății.

Prin utilizarea acestor metode avansate și concentrarea pe profilurile unice de metaboliți, cercetarea noastră urmărește să îmbunătățească acuratețea diagnostică și să descopere noi ținte terapeutice. Identificarea biomarkerilor specifici legați de boala cronică de rinichi diabetică poate ajuta la îmbunătățirea strategiilor de monitorizare și gestionare, reducând în cele din urmă riscurile pentru sănătate asociate cu această afecțiune comună. Descoperirile noastre au scopul de a contribui semnificativ la înțelegerea BCRD și a efectelor sale metabolice, punând bazele pentru cercetări viitoare și utilizarea clinică.