



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## USO DE BIOMARCADORES NA IDENTIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Meire Lúcia Ferreira Lima\*<sup>1</sup>, Tiago Oliveira do Vale<sup>1</sup>, Emilly Ingrid Santos Soares<sup>1</sup>, Pedro Arthur Dias Soares<sup>1</sup>, Caira Maciel Carvalho<sup>1</sup>, Felipe de Oliveira Pereira<sup>1</sup>, Vitória Mota Carvalho<sup>1</sup>, Ana Maria Mota da Silva<sup>1</sup>, Valmir Abreu da Costa Junior<sup>2</sup> and Cristiane Santos Silva e Silva Figueiredo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedicine, CEUMA University; <sup>2</sup>Universidad Maria Auxiliadora Paraguai Assunção

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> September, 2022  
Received in revised form  
10<sup>th</sup> October, 2022  
Accepted 20<sup>th</sup> November, 2022  
Published online 25<sup>th</sup> December, 2022

#### KeyWords:

Doença renal crônica, Biomarcadores, Diagnóstico, Rins.

#### \*Corresponding author:

Meire Lúcia Ferreira Lima

### ABSTRACT

A doença renal crônica (DRC) é uma condição heterogênea caracterizada pela presença de múltiplos mecanismos fisiopatológicos que promovem sua origem e progressão, incluindo alterações na estrutura e função renal, mediadores inflamatórios e fatores de risco como a obesidade, diabetes e o envelhecimento. Uma vez que, os biomarcadores tradicionais mais utilizados na rotina clínica como a TFG, cistatina C e a creatinina sejam os parâmetros de escolha para o diagnóstico e monitoramento da DRC, os mesmos apresentam sérias limitações que impossibilitam a obtenção de resultados fidedignos que refletem o real estado do paciente e, portanto, não sendo indicados para monitorar a progressão da DRC. Logo, é de extrema relevância a busca por novos biomarcadores mais sensíveis e específicos, já que a natureza da doença renal crônica é multifatorial, dificilmente um único marcador é capaz de abranger todos os aspectos fisiopatológicos. Portanto, alternativas como a análise do perfil metabólico, marcadores de inflamação e de dano aos túbulos renais, demonstram-se como novos biomarcadores potenciais para a DRC.

Copyright©2022, Maria Beatriz Valença Costa Buarque et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Meire Lúcia Ferreira Lima, Tiago Oliveira do Vale, Emilly Ingrid Santos Soares et al. 2022. "Uso de biomarcadores na identificação da doença renal crônica", International Journal of Development Research, 12, (12), 60797-60800.

## INTRODUCTION

A doença renal crônica (DRC), é uma condição caracterizada por anormalidades persistentes na composição e volume da urina, anormalidades estruturais e função renal prejudicada, em decorrência da perda progressiva e irreversível de néfrons funcionais (unidades fundamentais dos rins) (ROMAGNANI et al., 2017). Sua etiologia é diversa, envolvendo um conjunto de fatores contribuintes incluindo lesões renais agudas ou crônicas por exposição a agentes tóxicos ou doenças (diabetes, obesidade e anormalidades genéticas) (TONNEIJCK et al., 2017). Outros fatores como prematuridade, gravidez e envelhecimento, podem contribuir para a patogênese da DRC ao causar e/ou exacerbar a perda de néfrons (ZAROGIANNIS et al., 2017). O rim é um dos protagonistas na regulação da homeostase dos fluidos corporais, principalmente do sangue, dessa forma, a perda progressiva de néfrons na DRC é acompanhada por inúmeras manifestações clínicas, incluindo alterações nos níveis de eletrólitos, aumento da pressão arterial, anemia, acidose metabólica, distúrbios ósseos e aumento do risco de doenças cardiovasculares (ZOCCALI et al., 2017). Todo esse cenário, pode ainda progredir para o quadro de doença renal terminal (ESRD), o que exige uma abordagem terapêutica de substituição da função renal, por meio de

procedimentos como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (CALDERON-MARGALIT et al., 2018). De acordo com a iniciativa da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), um indivíduo é classificado como portador de DRC, quando as anormalidades na estrutura e função renal se mantêm por  $\geq 3$  meses. KDIGO ainda descreve a gravidade da DRC classificando-a em 5 estágios com base na taxa de filtração glomerular (TFG), uma vez que a TFG se trata de um marcador confiável da função excretora renal (NITSCH et al., 2013). No entanto, embora o uso de parâmetros clínicos como a taxa de filtração glomerular e albuminúria sejam úteis para o diagnóstico e classificação da DRC, essa abordagem apresenta algumas limitações, por exemplo, as fórmulas desenvolvidas para o cálculo da TFG baseadas nos valores de creatinina e cistatina c podem ser influenciadas por diversos fatores biológicos tais como idade, sexo e sobretudo a massa muscular (RULE et al., 2013). Uma vez que a creatinina é um produto do metabolismo muscular, alterações do volume de massa muscular (atrofia e hipertrofia), ingestão de carne vermelha e o uso de drogas que alteram a secreção de creatinina pelo túbulo renal, podem levar a estimativas falsas de TFG (ROMAGNANI et al., 2017). A aplicação das ciências ômicas demonstrou ser uma ferramenta promissora para a descoberta de novos biomarcadores. A análise de dados proteômicos e metabólicos possibilitam a identificação de biomarcadores

relevantes para DRC em diferentes amostras biológicas, com maior capacidade prognóstica e preditiva, em relação aos cálculos de TFG e valores de albuminúria (EDDY et al., 2020). A doença renal crônica (DRC) é prevalente em aproximadamente 7 a 12% da população global, apresentando-se crescente nos últimos 20 anos segundo o relatório do estudo Global Burden of Disease. Além disso, a DRC afeta mais de 800 milhões de pessoas em todo o mundo nos diferentes estágios, e ainda contribui com 1,35% da carga global de anos perdidos por incapacidade, podendo progredir para doença renal terminal (ESRD) e elevar o risco de doenças cardiovasculares, que é ao menos de 8 a 10 vezes mais fatal em pacientes com DRC (ROMAGNANI et al., 2017). Portanto, é necessário a busca de novos biomarcadores que permitam identificar o grau de insuficiência renal e o diagnóstico de doenças renais subjacentes de forma precisa. Ademais, novos biomarcadores são ferramentas que podem auxiliar na orientação da terapia a ser aplicada, ao identificar pacientes com progressão rápida da doença e que precisariam de uma terapia mais agressiva, além de facilitar a distinção de pacientes que estão ou não respondendo positivamente ao tratamento.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser mensurada pela depuração renal de substâncias exógenas, assim como por biomarcadores endógenos. A inulina representa o principal marcador exógeno para determinação da TFG e o padrão de referência por atender a todos os requisitos de um marcador de filtração ideal, sendo livremente filtrada pelos rins e rapidamente eliminada na urina, além de não sofrer metabolismo, reabsorção ou secreção tubular (LEVEY et al., 2015). No entanto, seu uso na prática clínica é inviável, devido ao seu alto custo e a necessidade de infusão venosa do marcador de forma constante e posterior coleta da urina em um período de tempo cronometrado, tornando essa metodologia inconveniente e limitada (POTTEL et al., 2016). Dessa forma, outras metodologias foram desenvolvidas para mensurar a TFG por meio de biomarcadores endógenos, sendo denominada taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), utilizando principalmente a creatinina e a cistatina c como biomarcadores, no entanto, embora sejam amplamente utilizados no âmbito laboratorial, seus resultados podem não refletir o real estado da função renal, já que suas concentrações são alteradas por outras variáveis além das diferenças na estimativa da TFG (HOSTE et al., 2015). A creatinina é um produto do metabolismo muscular, a qual é filtrada livremente pelos rins e produzida geralmente a uma taxa constante, sendo útil no monitoramento da função renal, uma vez que sua concentração plasmática tende a aumentar com a redução da TFG (WEBSTER et al., 2016). No entanto, visto que a creatinina tem origem no tecido muscular, sua concentração altera proporcionalmente com variações na massa muscular (atrofia ou hipertrofia) e embora novas equações incluam variáveis como sexo, idade e etnia, no intuito de corrigir as alterações no volume muscular, outros fatores alteram a concentração sérica da creatinina, como a ingestão de carne, administração de suplementos proteicos e medicamentos que inibem sua secreção tubular, dessa forma induzindo resultados falsamente elevados (PAPARAZZO et al., 2022). Por outro lado, abordagens com base nas concentrações séricas de cistatina C demonstram sofrer menos interferência com variações na massa muscular e dieta, no entanto, seus valores sofrem interferência de fatores como idade e sexo e demonstraram aumentar com a administração de corticosteroides e patologias como diabetes, inflamação, obesidade e hipertireoidismo, o que torna sua aplicação limitada e imprecisa (GUAN et al., 2018). Formulas mais atuais, podem utilizar simultaneamente valores plasmáticos de creatinina e cistatina C para aumentar a acurácia dos resultados obtidos (INKER et al., 2021). O dano ao tecido renal característico da DRC, promove permeabilidade glomerular elevada, permitindo a passagem de macromoléculas que normalmente deveriam permanecer na corrente sanguínea, portanto, a excreção urinária anormal de proteínas total e/ou albumina é útil no diagnóstico da DRC em especial quando os valores da TFG permanecem normais, podendo ser determinada a concentração de proteínas totais ou apenas albumina total na urina por diferentes métodos (MATSUSHITA et al., 2015). A proteinúria está

associada com alto risco de progressão para DRT e morte, no entanto, outras situações podem provocar uma elevação passageira da proteinúria, como infecções do trato urinário, atividade física intensa e proteinúria ortostática (postura em pé) (WEBSTER et al., 2017). O método mais confiável para avaliação da proteinúria é através da coleta de urina de 24 h, no entanto, existem metodologias mais convenientes na rotina clínica, que incluem o uso de tiras reagentes e a análise da concentração de proteínas totais e albumina em uma amostra pontual de urina (ROMAGNANI et al., 2017). As tiras reagentes foram amplamente utilizadas ao longo dos anos para mensurar a proteinúria, detectando a presença de proteínas na urina através de uma reação colorimétrica, porém seus resultados são limitados e pouco confiáveis, visto sua ineficácia para detectar proteinúria de baixo grau clinicamente relevante, entre 30-300 mg por dia, além disso, há a possibilidade de resultados falso negativos em caso de hematúria grosseira, uso de agentes de contraste iodados e urina altamente alcalina (MEJIA et al., 2021).

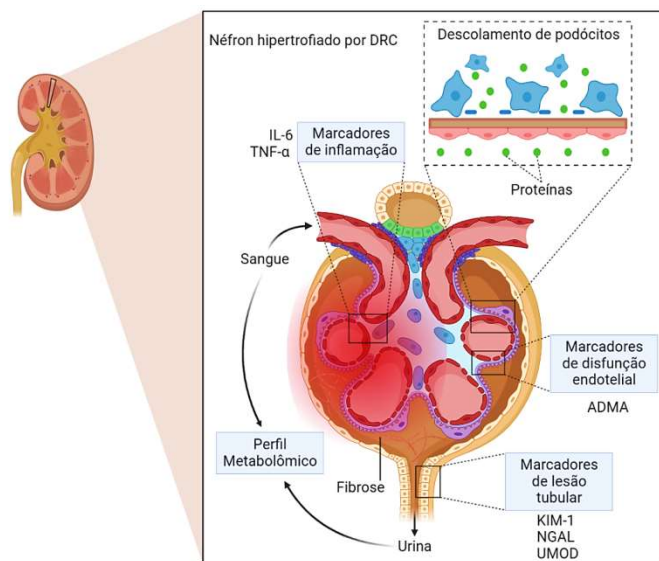
**Marcadores de dano endotelial:** A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um inibidor endógeno de óxido nítrico sintase, enzima responsável pela síntese de óxido nítrico, molécula com papel vasodilatador e fundamental na manutenção endotelial, uma vez que, o aumento nos níveis de ADMA é observado durante a DRC e se correlaciona com o avanço da disfunção endotelial, sendo um marcador de risco para alterações ateroscleróticas e doenças cardiovasculares (OLIVIA-DAMASO et al., 2019). Além disso, é observado um aumento significativo da ADMA em pacientes com valores de TFG mais baixos ( $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), se correlacionando com a deterioração da função renal e progressão da DRC (Figura 1), ademais, o acúmulo de ADMA e a disfunção endotelial resultante, é associada com o desenvolvimento de albuminúria e possivelmente com alterações na barreira glomerular (TRICHES et al., 2018).

### Marcadores de dano tubular:

**KIM-1:** A molécula de lesão renal-1 (KIM-1), também conhecida como receptor celular 1 do vírus da hepatite A (HAVCR1) e imunoglobulina de células T e domínio de mucina 1 (TIM-1), é uma glicoproteína transmembrana responsável por regular a resposta imunológica frente a infecções virais, sendo expressa de forma mais significativa nos rins, especificamente nas células do túbulo proximal em resposta a lesões ao tecido renal, dessa forma, servindo como um marcador adequado de dano tubular (ZHANG et al., 2019). KIM-1, é um biomarcador reconhecido para lesão renal aguda (LRA) assim como para DRC, não sendo detectável no rim saudável, no entanto, níveis elevados de KIM-1 são observados em casos de lesões renais experimentais e clínicas, apresentando alta sensibilidade e especificidade em modelos animais de lesão renal por isquemia e nefrotoxinas, além disso, KIM-1 demonstrou ser um biomarcador preditivo para albuminúria, encontrando-se elevado em relação ao aumento de albumina/creatinina na urina (ZHANG et al., 2018).

**NGAL:** A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) ou lipocalina 2 (LCN2), é uma proteína expressa em vários tecidos do corpo, especialmente por neutrófilos em resposta a infecções bacterianas, limitando o crescimento de patógenos que necessitam da aquisição de ferro para sobrevivência, através do sequestro de sideróforos bacterianos contendo ferro (LOUSA et al., 2020). A expressão de NGAL também é induzida em células epiteliais do túbulo renal após processos lesivos, resultando em níveis significativamente elevados de NGAL no plasma e na urina, apresentando ser um marcador potencial de lesão tubular renal (ALBERT et al., 2020). Os níveis urinários de NGAL demonstraram maior especificidade em relação a origem renal de síntese após lesão tubular e alta sensibilidade, sendo detectada em níveis elevados na urina dentro de 2 h após lesão por isquemia-reperfusão renal em modelos de camundongos (ZHANG et al., 2019). Além disso, a NGAL demonstra ser um biomarcador promissor no diagnóstico da DRC ainda nos estágios iniciais, elevando-se antes mesmo dos marcadores tradicionais, uma vez que os níveis séricos e urinários de NGAL se correlacionam de forma inversamente proporcional com a

TFGe e se relaciona diretamente com o agravamento da albuminúria e com o desenvolvimento da fibrose intersticial e atrofia tubular (Figura 1), dois mecanismos fisiopatológicos centrais na progressão da DRC (ABBASI et al., 2020).



**Figura 1. Novos biomarcadores para DRC conforme sua localização anatômica**

**UMOD:** A uromodulina (UMOD), também conhecida como proteína Tamm-Horsfall, é uma glicoproteína produzida exclusivamente nos rins, especificamente pelas células do ramo ascendente da alça de Henle envolvida na defesa contra infecções bacterianas do trato urinário e inibição da nefrolitíase, sendo a proteína mais abundante na urina em condições normais, no entanto, em pacientes com DRC os níveis séricos e urinários de UMOD, tendem a reduzir consideravelmente devido a fibrose intersticial e atrofia dos túbulos renais (DEVUYST et al., 2017). Evidências demonstraram que o declínio nos níveis séricos de UMOD se correlacionam com o aumento dos níveis séricos de creatinina e cistatina C e com a redução da TFGe, apresentando uma diminuição gradual conforme a progressão da DRC (LOUSA et al., 2020). Além disso, a redução dos níveis séricos de UMOD se relaciona com a perda da função renal em pacientes com DRC de todos os estágios, mesmo que apresentem concentrações séricas de creatinina normais, sendo ainda possível a diferenciação de pacientes sem DRC daqueles com DRC nos estágios iniciais, diferentemente da creatinina e cistatina C (STEUBL et al., 2016).

**Marcadores de inflamação:** A ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias ocorre ainda nos estágios iniciais da DRC, estando implicada com a infiltração de células inflamatórias e comprometimento da função renal, dessa forma, a avaliação dos marcadores de inflamação pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico precoce da DRC (ZHANG et al., 2019). A superexpressão de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) pode ser identificada ainda nos estágios iniciais da DRC, estando relacionada com o declínio da função renal e um mau prognóstico em pacientes com doença renal (LOUSA et al., 2020). A resposta inflamatória envolve diversos mediadores inflamatórios, dentre eles, a IL-18 demonstrou ser um marcador de lesão tubular aguda em estudos pré-clínicos, promovendo o recrutamento de neutrófilos e monócitos no parênquima renal, estando também envolvida na ativação de macrófagos e na regulação positiva de outros mediadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$  e proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1) (ROMANOVA et al., 2020). Além disso, os receptores solúveis de TNF 1 e 2 (TNFR1 e TNFR2), demonstraram ser biomarcadores promissores de doença renal, apresentando forte relação com a progressão da nefropatia diabética na DRC estágio 3 e na doença renal terminal (MURAKOSHI et al., 2020).

**Perfil metabólico:** A análise metabólica é caracterizada pela identificação e quantificação de inúmeros metabólitos, podendo detectar produtos do metabolismo de carboidratos, lipídeos, nucleotídeos e proteínas presentes em uma única amostra (urina, soro, saliva, tecido, fezes e outros) e uma vez que a DRC é acompanhada por alterações no metabolismo dessas biomoléculas, a análise do perfil metabólico é um marcador potencial para o diagnóstico e progressão da DRC (HOCHER et al., 2017). Um grande número de metabólitos e vias de sinalização estão associadas a doença renal crônica, portanto a combinação de biomarcadores permite melhor diferenciação entre pacientes e indivíduos saudáveis (HOCHER et al., 2017). Abordagens metabólicas, identificaram que a quinurenina, um produto da quebra do triptofano, se correlaciona com a redução da TFGe e está associada com a presença de insuficiência renal e DRC visto que seus níveis séricos se elevam conforme a progressão da doença (LEE et al., 2020). Além disso, um estudo metabólico utilizando amostras de plasma de pacientes com DRC, identificaram os aminoácidos arginina, metionina e treonina como indicadores da função metabólica renal e potenciais marcadores de prognóstico renal (RHEE et al., 2016).

## CONCLUSÃO

Tendo em vista a alta prevalência e mortalidade da doença renal crônica (DRC) na população global, existe a necessidade de estudos por novos biomarcadores para o diagnóstico, monitoramento e progressão da doença, uma vez que os marcadores tradicionais utilizados como padrão para avaliação da DRC apresentam graves limitações. O uso de um grande conjunto de biomarcadores se mostra uma abordagem mais eficaz, visto que dificilmente um único marcador será capaz de abranger e identificar os múltiplos processos fisiopatológicos envolvidos na DRC. Além disso, novos biomarcadores podem detectar lesões renais precocemente e fornecer informações sobre a integridade tubular e declínio da função renal.

## REFERÊNCIAS

- Abbasi, F., Moosaie, F., Khaloo, P., Dehghani Firouzabadi, F., Fatemi Abhari, S. M., Atainia, B., Ardeshir, M., Nakhjavani, M., & Esteghamati, A. (2020). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and retinol-binding protein-4 as biomarkers for diabetic kidney disease. *Kidney & Blood Pressure Research*, 45(2), 222–232.
- Albert, C., Zapf, A., Haase, M., Röver, C., Pickering, J. W., Albert, A., Bellomo, R., Breidthardt, T., Camou, F., Chen, Z., Chocron, S., Cruz, D., de Geus, H. R. H., Devarajan, P., Di Somma, S., Doi, K., Endre, Z. H., Garcia-Alvarez, M., Hjortrup, P. B., ... Haase-Fielitz, A. (2020). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 76(6), 826-841.e1.
- Calderon-Margalit, R., Golan, E., Twig, G., Leiba, A., Tzur, D., Afek, A., Skorecki, K., & Vivante, A. (2018). History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease. *The New England journal of medicine*, 378(5), 428–438.
- Devuyt, O., Olinger, E., & Rampoldi, L. (2017). Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(9), 525–544.
- Eddy, S., Mariani, L. H., & Kretzler, M. (2020). Integrated multi-omics approaches to improve classification of chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(11), 657–668.
- Guan, C., Liang, M., Liu, R., Qin, S., He, F., Li, J., Zhu, X., Dai, H., & Fu, J. (2018). Assessment of creatinine and cystatin C-based eGFR equations in Chinese older adults with chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 50(12), 2229–2238.

- Hoher, B., & Adamski, J. (2017). Metabolomics for clinical use and research in chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(5), 269–284.
- Hoste, L., Deiteren, K., Pottel, H., Callewaert, N., & Martens, F. (2015). Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrology*, 16(1), 21.
- Inker, L. A., Eneanya, N. D., Coresh, J., Tighiouart, H., Wang, D., Sang, Y., Crews, D. C., Doria, A., Estrella, M. M., Froissart, M., Grams, M. E., Greene, T., Grubb, A., Gudnason, V., Gutiérrez, O. M., Kalil, R., Karger, A. B., Mauer, M., Navis, G., ... Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. (2021). New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *The New England Journal of Medicine*, 385(19), 1737–1749.
- Lee, H., Jang, H. B., Yoo, M.-G., Park, S. I., & Lee, H.-J. (2020). Amino acid metabolites associated with chronic kidney disease: An eight-year follow-up Korean epidemiology study. *Biomedicines*, 8(7), 222.
- Levey, A. S., Becker, C., & Inker, L. A. (2015). Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review: A systematic review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 313(8), 837–846.
- Lousa, I., Reis, F., Beirão, I., Alves, R., Belo, L., & Santos-Silva, A. (2020). New potential biomarkers for chronic kidney disease management-A review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 43.
- Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y., Chalmers, J., Fox, C., Guallar, E., Jafar, T., Jassal, S. K., Landman, G. W. D., Muntner, P., Roderick, P., Sairenchi, T., Schöttker, B., Shankar, A., Shlipak, M., Tonelli, M., Townsend, J., van Zuijlen, A., Yamagishi, K., ... Ärnlöv, J. (2015). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(7), 514–525.
- Mejia, J. R., Fernandez-Chinguel, J. E., Dolores-Maldonado, G., Becerra-Chauca, N., Goicochea-Lugo, S., Herrera-Añazco, P., Zafra-Tanaka, J. H., & Taype-Rondan, A. (2021). Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 7(11), e08253.
- Murakoshi, M., Gohda, T., & Suzuki, Y. (2020). Circulating tumor necrosis factor receptors: A potential biomarker for the progression of diabetic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1957.
- Nitsch, D., Grams, M., Sang, Y., Black, C., Cirillo, M., Djurdjev, O., Iseki, K., Jassal, S. K., Kimm, H., Kronenberg, F., Oien, C. M., Levey, A. S., Levin, A., Woodward, M., Hemmelgarn, B. R., & Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. (2013). Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346(jan29 1), f324.
- Oliva-Damaso, E., Oliva-Damaso, N., Rodriguez-Esparragon, F., Payan, J., Baamonde-Laborda, E., Gonzalez-Cabrera, F., Santana-Estupiñan, R., & Rodriguez-Perez, J. C. (2019). Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: A clinical approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3668.
- Paparazzo, E., Geracitano, S., Lagani, V., Soraci, L., Cozza, A., Cosimo, S., Morelli, F., Corsonello, A., Passarino, G., & Montesanto, A. (2022). Clinical and prognostic implications of estimating glomerular filtration rate by three different creatinine-based equations in older nursing home residents. *Frontiers in Medicine*, 9, 870835.
- Pottel, H., Hoste, L., Dubourg, L., Ebert, N., Schaeffner, E., Eriksen, B. O., Melsom, T., Lamb, E. J., Rule, A. D., Turner, S. T., Glasscock, R. J., De Souza, V., Selistre, L., Mariat, C., Martens, F., & Delanaye, P. (2016). An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(5), 798–806.
- Rhee, E. P., Clish, C. B., Wenger, J., Roy, J., Elmariah, S., Pierce, K. A., Bullock, K., Anderson, A. H., Gerszten, R. E., & Feldman, H. I. (2016). Metabolomics of chronic kidney disease progression: A case-control analysis in the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *American Journal of Nephrology*, 43(5), 366–374.
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glasscock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., & Anders, H.-J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17088.
- Romanova, Y., Laikov, A., Markelova, M., Khadiullina, R., Makseev, A., Hasanova, M., Rizvanov, A., Khaiboullina, S., & Salafutdinov, I. (2020). Proteomic analysis of human serum from patients with chronic kidney disease. *Biomolecules*, 10(2), 257.
- Rule, A. D., & Glasscock, R. J. (2013). GFR estimating equations: getting closer to the truth? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 8(8), 1414–1420.
- Steubl, D., Block, M., Herbst, V., Nockher, W. A., Schlumberger, W., Satanovskij, R., Angermann, S., Hasenau, A.-L., Stecher, L., Heemann, U., Renders, L., & Scherberich, J. (2016). Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine*, 95(10), e3011.
- Tonneijck, L., Muskiet, M. H. A., Smits, M. M., van Bommel, E. J., Heerspink, H. J. L., van Raalte, D. H., & Joles, J. A. (2017). Glomerular hyperfiltration in diabetes: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(4), 1023–1039.
- Triches, C. B., Quinto, M., Mayer, S., Batista, M., & Zanella, M. T. (2018). Relation of asymmetrical dimethylarginine levels with renal outcomes in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 32(3), 316–320.
- Wan, Z., Wu, Y., Yi, J., You, S., Liu, H., Sun, Z., Zhu, B., Zang, H., Li, C., Liu, F., Li, D., Mao, Y., & Xin, S. (2015). Combining serum cystatin C with total bilirubin improves short-term mortality prediction in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *PloS One*, 10(1), e0116968.
- Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *Lancet*, 389(10075), 1238–1252.
- Zarogiannis, S. G., Liakopoulos, V., & Schmitt, C. P. (2017). Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *The New England Journal of Medicine*, 377(12), 1203.
- Zhang, W. R., & Parikh, C. R. (2019). Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annual Review of Physiology*, 81(1), 309–333.
- Zhang, W. R., Craven, T. E., Malhotra, R., Cheung, A. K., Chonchol, M., Drawz, P., Sarnak, M. J., Parikh, C. R., Shlipak, M. G., Ix, J. H., & SPRINT Research Group. (2018). Kidney damage biomarkers and incident chronic kidney disease during blood pressure reduction: A case-control study: A case-control study. *Annals of Internal Medicine*, 169(9), 610–618.
- Zoccali, C., on behalf of the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association - European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA), Vanholder, R., Massy, Z. A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F. W., Fliser, D., Fouque, D., Heine, G. H., Jager, K. J., Kanbay, M., Mallamaci, F., Parati, G., Rossignol, P., Wiecek, A., & London, G. (2017). The systemic nature of CKD. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(6), 344–358.

\*\*\*\*\*