

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
JORDANA SOUZA SILVA

**ABORDAGEM DE ESTUDOS QUE RELACIONAM LESÕES PODOCITÁRIAS
MEDIADAS POR HIPERGLICEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

UBERABA
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
JORDANA SOUZA SILVA

**ABORDAGEM DE ESTUDOS QUE RELACIONAM LESÕES PODOCITÁRIAS
MEDIADAS POR HIPERGLICEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Investigativa” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

ORIENTADOR:

Profa. Dra. Marlene Antônia Reis

CO-ORIENTADOR:

Prof. Dr. Wellington Francisco Rodrigues

UBERABA
2023

Dedico esta pesquisa a todos os cientistas

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus que me concebeu disposição e fé para chegar até aqui.

Agradeço também a minha família e companheiro de vida pelo apoio e incentivo.

Meu agradecimento especial ao meu Coorientador Prof^o Dr. Wellington Francisco Rodrigues por todos os ensinamentos e formação que tive, paciência e solidariedade.

Aos colegas e professores, minha orientadora Prof^o Dra. Marlene Antônia dos Reis e aos demais que colaboraram com minha formação.

Agradeço a agência de fomento CAPES a pelo auxílio financeiro para realização desse trabalho.

RESUMO

Introdução/Justificativa: Os podócitos são células epiteliais que juntamente com o endotélio e a membrana basal formam a barreira de filtração glomerular. Mudanças nessas estruturas levam a um comprometimento da função glomerular e estão relacionados a várias doenças renais, sendo uma delas a nefropatia diabética (ND) que se manifesta como uma complicação diabética. Atualmente muitos estudos estão sendo destinados para a identificação dos mecanismos da ND, porém, sua patogênese não está totalmente elucidada. **Objetivo:** Assim, o presente estudo possui como objetivo discorrer através de uma revisão sistematizada sobre os tipos de lesões podocitárias associadas à ND. **Métodos:** Foi realizado um estudo secundário sistemático em bases de dados científicos Medline (PubMed), Scopus, "Web of Science", "OneFile" e literatura cinzenta. As buscas foram realizadas utilizando os descritores "Diabetic Nephropathies Biopsy AND Podocytes", delimitando os registros entre o período de 2001 a 2021. Foram considerados para a seleção estudos observacionais que associaram lesões de podócitos em biopsia com a nefropatia diabética. A análise de qualidade metodológica e consistência das evidências foram avaliadas para os estudos elegíveis. Os dados foram percorridos de forma narrativa qualitativa. **Resultados:** Foi possível selecionar 28 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade. A média avaliada para qualidade metodológica foi de 91,46%. A frequência das produções científicas é heterogênea, mas apresentou uma correlação positiva no período do estudo ($\rho = 0,63$; $p = 0,004$). O modelo mais avaliado na relação entre lesão podocitária e diabetes mellitus foi o camundongo (37,78%; IC = 23,61% a 51,95%), seguido por análises de materiais em humanos (33,33%; IC = 19,56% a 47,10%). A hiperglicemia demonstrou ser relacionada ao estresse reticular, desestabilização redox, ativação de importantes vias de sinalização como mTORc1 vinculada a hipertrofia podocitária, alterações morfológicas, funcionais e apoptose celular mediado pela via Wnt/ β -catenina, desbalanço de proteínas da matriz como a BPM-7 ou ainda espessamento capsular pelo aumento de produção de proteínas podocitárias mediado pela interação do TGF- β 1, redução de nefrina seguido por processos pró inflamatórios associados à sinalização autocrina de IL-1 β / IL-1R1. **Conclusões:** Diversas vias integram e participam dos processos moleculares das lesões podocitárias observadas na diabetes mellitus, dos quais colaboram com a fisiopatogenia da nefropatia. A hiperglicemia levando ao desequilíbrio redox e os mecanismos inflamatórios parecem ser os principais eventos vinculados às lesões podocitárias, entretanto, lacunas ainda precisam ser investigadas em estudos primários, pois poderão viabilizar melhores estratégias na contenção aos efeitos danosos da hiperglicemia na função renal.

Palavras-chave: Nefropatias, Diabetes Mellitus, Podócitos

ABSTRACT

Introduction/Rationale: Podocytes are epithelial cells that together with the endothelium and basement membrane form the glomerular filtration barrier. Changes in these structures lead to impaired glomerular function and are related to several kidney diseases, one of which is diabetic nephropathy (DN), which manifests as a diabetic complication. Currently, many studies are being aimed at identifying the mechanisms of DN, however, its pathogenesis is not fully elucidated. **Objective:** Thus, the present study aims to discuss, through a systematic review, the types of podocyte lesions associated with DN **Methods:** A systematic secondary study was carried out in scientific databases Medline (PubMed), Scopus, "Web of Science", "OneFile" and gray literature. Searches were performed using the keywords "Diabetic Nephropathies Biopsy AND Podocytes" and their corresponding synonyms, delimiting the records between the period from 2001 to 2021. Observational studies that associated podocyte lesions in biopsy with diabetic nephropathy were considered for the selection. The analysis of methodological quality and consistency of evidence were evaluated for eligible studies. The data were discussed in a qualitative narrative way. **Results:** It was possible to select 28 studies according to the eligibility criteria. The mean evaluated for methodological quality was 91.46%. The frequency of scientific productions is heterogeneous, but showed a positive correlation in the study period ($\rho = 0.63$; $p=0.004$). The most evaluated model in the relationship between podocyte injury and diabetes mellitus was the mouse (37.78%; CI = 23.61% to 51.95%), followed by analyzes of materials in humans (33.33%; CI = 19.56% to 47.10%). Hyperglycemia has been shown to be related to reticular stress, redox destabilization, activation of important signaling pathways such as mTorc1 linked to podocyte hypertrophy, morphological and functional changes and cellular apoptosis mediated by the Wnt/ β -catenin pathway, imbalance of matrix proteins such as BPM- 7 or even capsular thickening by increased production of podocyte proteins mediated by the interaction of TGF- β 1, reduction of nephrin followed by pro-inflammatory processes associated with autocrine signaling of IL1 β / IL-1R1. **Conclusions:** Several pathways integrate and participate in the molecular processes of podocyte lesions observed in diabetes mellitus, which contribute to the pathophysiology of nephropathy. Hyperglycemia leading to redox imbalance and inflammatory mechanisms seem to be the main events linked to podocyte lesions, however gaps still need to be investigated in primary studies, as they may enable better strategies to contain the harmful effects of hyperglycemia on renal function.

Keywords: Nephropathies, Diabetes Mellitus, Podocytes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Frequência relativa e correlação temporal para as produções científicas que relacionaram lesões podocitárias com diabetes mellitus no período de 1993 a 2019. Após executar o protocolo de busca e aplicar os critérios de elegibilidade foram selecionados 28 estudos no período de 1993 a 2019. Os estudos foram distribuídos para cada ano de acordo com o período de publicação. As frequências relativas foram obtidas e expressas em porcentagens (%). Correlação entre as frequências relativas e o período do estudo foi realizada por meio do teste de Spearman. O nível de significância considerado foi de 5%.23

Figura 2. Comparação entre as frequências de diferentes modelos experimentais para estudos que avaliam a relação entre lesão podocitária e diabetes mellitus, para o período de 1993 a 2019. Após a obtenção dos estudos elegíveis os estudos foram avaliados na íntegra e as frequências relativas para os tipos de modelos experimentais utilizados para avaliações da relação de lesão podocitária e diabetes mellitus foram determinadas. Os dados estão apresentados em percentual (%) e/ou proporção com os seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O teste de qui-quadrado para proporções foi aplicado para avaliar a associação entre os modelos. O nível de significância utilizado foi de 5%.24

Figura 3. Comparação das frequências entre espécimes utilizadas para avaliação da relação entre lesão podocitária e diabetes mellitus entre os anos de 1993 a 2019. Após a obtenção dos estudos elegíveis eles foram avaliados na íntegra e as frequências relativas para os tipos de espécimes utilizadas para avaliações da relação de lesão podocitária e diabetes mellitus. Os dados estão apresentados em percentual (%) e/ou proporção com os seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O teste de qui-quadrado para proporções foi aplicado para avaliar a associação entre os modelos. O nível de significância utilizado foi de 5%.25

Figura 4. Esquema representativo dos podócitos expostos a hiperglicemia e os consequentes mecanismos vinculados à indução de lesão podocitária. A hiperglicemia mostrou-se estar vinculada a processos que levam a regulação negativa de proteínas e genes que agem no interior dos podócitos levando a danos como estresse oxidativo e consequente lesão podocitária conforme descrito no texto. Abreviações: TXNIP, proteína de interação com tioredoxina; FOXO1, forkhead box

O1; miR27a, microRNA-27; PPARY, receptor ativado por proliferadores de peroxissoma; Wnt, sítio de integração relacionado ao Wingless; IL-1R β , receptor de interleucina 1 beta; C3a/C3Ar componente do complemento 3a receptor 1.....27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos elegíveis (JBI).	22
Tabela 2. Sumarização dos mecanismos indutores e as principais características de lesões associadas à danos podocitários relacionados ao diabetes mellitus.	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 A INCIDÊNCIA DE DIABETES MELLITUS NO MUNDO.....	13
1.2. LESÃO PODOCITÁRIA NO DIABETES MELLITUS.....	14
1.3. CARACTERÍSTICAS DA NEFROPATIA DIABÉTICA.....	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1. GERAL.....	18
3.2. ESPECÍFICOS.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	19
4.2 TIPO DE ESTUDO E PROTOCOLO DE REGISTRO.....	19
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
4.4 QUALIDADE METODOLÓGICA E DA EVIDÊNCIA.....	20
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	20
5. RESULTADOS/DISCUSSÃO	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
7. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

Localizados logo acima da cintura - entre a 12^a vértebra torácica e a 3^a vértebra lombar - os rins são estruturas com o formato de um feijão, com parte côncava voltada para a coluna vertebral. Funcionalmente, o rim é dividido em córtex externo e uma medula renal interna, sendo essa última dividida em uma série de cones, chamados pirâmides renais, que se abre para os cálices renais. No córtex encontram-se os néfrons que são unidades funcionais básicas do rim, responsáveis pela formação da urina, sendo que cada rim contém aproximadamente 1,2 milhão de néfrons (SILVA, Crislaine, 2019).

Cada néfron contém (1) grupo de capilares glomerulares chamado glomérulo, pelo qual grande quantidade de líquido são filtradas do sangue, e (2) longo túbulo, no qual o líquido filtrado é convertido em urina, no trajeto para a pelve renal (TRATO DE FISILOGIA MÉDICA, 2011, p. 323).

Os capilares glomerulares são compostos de 3 tipos celulares: células mesangiais, células endoteliais dos capilares glomerulares e podócitos. Juntamente com a membrana basal glomerular (MBG), o endotélio e os podócitos formam a barreira de ultrafiltração glomerular (CARDOSO, Vanessa, 2016).

Os podócitos são células altamente especializadas compostas de estrutura citoesquelética, conexão articular e processos de ramificação dos pedicelos circulando a MBG (DAI, LIU, LIU, 2017). Mudanças nessas estruturas levam a um comprometimento da função glomerular e estão relacionados a várias doenças renais como glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), doença de lesão mínima (DMM) e Nefropatia Diabética (ND) (EDLICH, *et al.* 2018).

A hiperglicemia é um determinante chave na patogênese da lesão podocitária no diabetes. Nas últimas décadas, um grande número de estudos em podócitos expostos a um meio elevado de glicose provou que a hiperglicemia pode alterar o fenótipo dos podócitos por induzir perda de nefrina, alterações na produção/degradação de componentes da matriz extracelular, aumento do fator de crescimento transformador de citocinas proscleróticas aprimorado γ 1 (TGF- γ 1), remodelação do citoesqueleto de actina, regulação negativa da integrina γ 3 γ 1, hipertrofia e apoptose de podócitos (BARUTTA, *et al.* 2022).

O Diabetes Melitus (DM) é um dos distúrbios metabólicos de crescimento mais prevalente no mundo, contribui para cerca de 3,2 milhões de mortes (ZHOU, *et al.* 2017). É uma condição em que os podócitos são universalmente expostos a alto teor de glicose e seus metabólitos resultantes, como produtos finais de glicação avançada (AGEs) e estresse oxidativo (ZHOU, *et al.* 2019). Estudos anteriores mostraram que o início e a progressão da ND se correlacionam com a lesão dos podócitos (SAWADA, *et al.* 2016).

As alterações na estrutura renal causadas pelo DM são bastante específicas, criando um padrão geralmente não observado em outras doenças renais, e a gravidade da ND está relacionada à duração do diabetes, grau de controle glicêmico e fatores genéticos. O risco de desenvolver ND é de aproximadamente 25% a 40% e é essencialmente semelhante em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, mas pode levar de 10 a 20 anos para se manifestar (AKTHAR, Mohammed *et al.* 2020).

A ND se manifesta como uma complicação que afeta o sistema microvascular, em que a hiperglicemia contribui para a perda de podócitos e alterações fenotípicas da barreira de filtração glomerular resultando em dano renal (SONG, *et al.* 2019). As principais alterações glomerulares na ND são caracterizadas por espessamento da MBG, expansão mesangial, nodular (Kimmelstiel-Wilson) ou glomeruloesclerose global (RUDNICKI, *et al.* 2015). Ela também é reconhecida por anormalidades funcionais e também estruturais, além da glomerulopatia diabética, a doença progride no compartimento túbulo intersticial causando a expansão das membranas basais tubulares, atrofia tubular, fibrose intersticial, e arteriosclerose (SATIRAPOJ, *et al.* 2015). Nesse sentido, a ND é uma das principais causas de doença renal crônica (DRC) (PAN, *et al.* 2017).

Os rins são órgãos fundamentais na manutenção da homeostase corporal e têm como funções o balanço entre o transporte de água e solutos, excreção de resíduos metabólicos, conservação de nutrientes e regulação do equilíbrio ácido-base. A lesão podocitária no DM é um tema de grande interesse na nefrologia, devido à sua importância na patogênese da ND e suas consequências clínicas. Embora os mecanismos envolvidos na lesão podocitária ainda não sejam completamente compreendidos, avanços recentes na pesquisa estão permitindo uma melhor

compreensão da disfunção podocitária e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

1.1 A INCIDÊNCIA DE DIABETES MELLITUS NO MUNDO

DM é uma condição médica comum, que tem aumentado em prevalência nas últimas décadas para constituir um grande desafio de saúde pública do século XXI (TOMIC, SHAW, MAGLIANO, 2022). No que diz respeito à patogênese da doença, dois mecanismos principais foram propostos: destruição autoimune das células β pancreáticas com consequente produção insuficiente de insulina bem como a resistência endógena das células do corpo à ação da insulina são as principais causas de hiperglicemia crônica associada ao DM (LOVIC, *et. al.* 2020).

Nas últimas décadas, grandes aumentos na prevalência de DM foram demonstrados em praticamente todas as regiões do mundo, com 463 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com DM. Isso é preocupante pois um aumento na prevalência de DM acompanha profundos efeitos na qualidade de vida, na demanda por serviços de saúde e nos custos econômicos (NCD Risk Factor Collaboration, 2016).

Os aumentos foram mais pronunciados em países de baixa e média renda e em homens do que em mulheres. O reconhecimento dos fatores ambientais e de estilo de vida responsáveis por essas mudanças na teoria pode levar ao desenvolvimento de estratégias para diminuir o número de novos casos (KOLB, MARTIN. 2017). O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Nos EUA, 30,3 milhões de indivíduos (9,4% da população) tinham DM em 2015. A prevalência aumenta com a idade, e 1 em cada 4 adultos com idade ≥ 65 anos são afetados por diabetes. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por aproximadamente 90% dos casos nos EUA, enquanto o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), causado pela destruição de células beta autoimunes e o diabetes mellitus gestacional, é responsável pela maioria dos casos restantes (GENCO, *et al.* 2020). Se essas

tendências não forem invertidas, prevê-se que em 2040 cerca de 693 milhões de indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 99 anos, o que representa 9,9% da população mundial, terá DM. Espera-se que esses números subam para 438,2 milhões e 253,4 milhões, respectivamente, nas próximas décadas (LOVIC, *et al.* 2020).

O DM tornou-se, e permanece, um dos desafios de saúde pública mais importante do século XXI. Ainda existem grandes lacunas em nossa capacidade de entender o fardo que isso impõe global e nacionalmente, e especialmente em nações de baixa e média renda (ZIMMET, *et al.* 2016). A alta prevalência de DM em adultos tem importantes implicações sociais, financeiras e de desenvolvimento. Há uma necessidade cada vez mais urgente de os governos implementarem políticas para diminuir os fatores de risco para DM2 e diabetes mellitus gestacional e garantir acesso adequado ao tratamento para todas as pessoas que vivem com DM (OGURTSOVA, *et al.* 2017).

1.2. LESÃO PODOCITÁRIA NO DIABETES MELLITUS

Os podócitos são células epiteliais altamente especializadas que exercem funções organizadoras e protetoras da estrutura e da função glomerular. São células envolvidas na ultrafiltração do plasma, na manutenção da MBG, na manutenção da forma e da integridade dos capilares glomerulares e respondem aos vários mecanismos de sinalização celular. Os podócitos são caracterizados por extensos processos podais, que contém filamentos de actina finamente orquestrados com diversas outras proteínas, a fim de manter a sua morfologia e a aderência à MBG. (LEEUWIS *et al.*, 2010).

A lesão ou perda de podócitos levará à disfunção da barreira de filtração glomerular, aumentará a taxa de excreção de proteínas urinárias e diminuirá gradualmente a função renal, evoluindo para doença renal terminal (DRT). Esses dados demonstram que os podócitos, especialmente o desequilíbrio de crescimento e diferenciação, estão no centro da patogênese da DRC (SU, *et al.* 2020). A hiperglicemia é a principal alteração patológica do DM e desempenha um papel importante na promoção da ocorrência e desenvolvimento de ND (LU, *et al.* 2019).

Estudos recentes em ambos DM1 e DM2 propuseram que uma redução no número de podócitos pode levar ao desenvolvimento de proteinúria. Como células de diferenciação terminal, são células funcionais importantes no glomérulo e não conseguem se regenerar quando sofrem lesão. Seu dano e apoptose podem resultar na destruição da barreira de filtração glomerular e induzir fatores desfavoráveis na ND. Cada vez mais vias de sinalização que induz a lesão de podócitos foram descobertas, como vias de sinalização Wnt/ γ -catenina, vias de sinalização Rho-GTPase, vias de sinalização mTOR e vias de sinalização relacionadas ao estresse do retículo endoplasmático (DAI, LIU, LIU, 2017).

Entre os diferentes mediadores responsáveis pela progressão de ND, incluem o estresse oxidativo, hiperglicemia, ativação de fatores de crescimento como fator de crescimento beta (TGF- β), hipertensão glomerular e geração de produtos finais de glicação avançada, e ativação de diversas vias de sinalização são consideradas como tendo um papel vital na patogênese da lesão renal. Estudos recentes indicaram que a lesão de podócitos ou podocitopatia, que inclui alterações na estrutura e função, desempenha um papel crítico na patogênese da ND (BOSE, ALMAS, PRABHAKAR, 2017). No DM, a hipertensão glomerular é impulsionada por um sistema renina angiotensina (SRA) hiperativo, causando vasoconstrição da arteríola eferente, e reabsorção tubular proximal aumentada de glicose/sódio, levando à vasodilatação arteriolar aferente. O mecanismo pelo qual as forças mecânicas contribuem para a lesão dos podócitos é pouco compreendido, mas tanto a tensão de cisalhamento quanto o alongamento mecânico são importantes (BARUTTA *et al*, 2022).

Em resumo, a lesão podocitária no DM é um processo complexo que envolve uma série de mecanismos. Embora muitos desses mecanismos ainda não sejam completamente compreendidos, sabe-se que o excesso de glicose no sangue é um fator importante na sua patogênese. Além disso, diversos estudos têm explorado o uso de novos tratamentos para prevenir ou tratar a lesão podocitária no DM. Alguns desses tratamentos incluem o uso de antioxidantes, agentes que modulam a atividade da Proteína quinase C (PKC) e do Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β), e terapias que visam reduzir a inflamação.

1.3. CARACTERÍSTICAS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Na Histopatologia as principais características das lesões glomerulares na ND incluem aumento da espessura da membrana basal, expansão mesangial devido ao acúmulo de matriz extracelular (MEC), o que acaba levando a fibrose e esclerose glomerular (BOSE, *et al.* 2017). Como muitas doenças renais, a ND é caracterizada pelo desenvolvimento de proteinúria, que é induzida pelo apoptose e pela perda funcional dos podócitos, seguido por um declínio na filtração glomerular em associação com glomeruloesclerose. Além disso, a perda de viabilidade das células mesangiais é relatada como importante evento patológico na doença renal mediada por DM e destruição tecidual (TUNG, *et al.* 2018).

Clinicamente o diagnóstico da ND e não diabética depende principalmente da história de diabetes, triagem de proteínas urinárias, retinopatia e neuropatia, e assim por diante. Quando é difícil de diagnosticar, depende de biópsias renais (LU, *et al.* 2019). As características clínicas da ND são determinadas pela elevação de albuminúria persistente, espessamento da MBG e agregação da matriz extracelular, o que resulta na inibição do fluxo de autofagia, promoção de danos aos podócitos e insuficiência renal progressiva. A manutenção da homeostase sob estresse fisiopatológico é extremamente importante na determinação do destino dos podócitos (JIN, *et al.* 2019).

A autofagia é um mecanismo de defesa essencial para a manutenção da homeostase dos podócitos, bem como um processo altamente conservado de reciclagem de proteínas intracelulares, que envolve a transferência de proteínas e organelas danificadas para os lisossomos para degradação e serve para mediar a reciclagem de nutrientes intracelulares, a renovação contínua de organelas e a manutenção da homeostase intracelular. Um estudo descobriu que, em circunstâncias normais, os podócitos mantêm um alto nível de autofagia por um longo tempo. No entanto, há uma regulação negativa da atividade de autofagia podocitária em ND (GÓMEZ-VIRGILIO, *et al.* 2020).

À medida que a doença avança, a expansão mesangial difusa desenvolve-se progressivamente em acúmulos nodulares de matriz mesangial no estágio tardio da ND. Essas lesões nodulares, também conhecidas como nódulos de Kimmelstiel Wilson, podem ser observadas em cerca de 25% dos pacientes com ND avançada (QI, *et al.*

2017). Os avanços terapêuticos nos últimos anos têm sido capazes de modificar e retardar o curso natural da doença renal diabética, porém, ainda há uma necessidade urgente de caracterizar as vias que estão envolvidas na ND, identificar biomarcadores de risco e prevenir a insuficiência renal em pacientes diabéticos.

2. JUSTIFICATIVA

O DM afeta milhões de pessoas em todo o mundo e está associada a um conjunto de sinais e sintomas que podem levar a danos à saúde, incluindo lesões renais, afetando estruturalmente e funcionalmente o órgão.

As alterações renais associadas ao DM são conhecidas como ND, onde a condição leva a complicações que afetam o sistema microvascular, em que a hiperglicemia contribui para a perda de podócitos e alterações fenotípicas da barreira de filtração glomerular, finalmente resultando em lesão renal. Na ND as lesões glomerulares são caracterizadas por espessamento da MBG, expansão mesangial, nodular ou glomeruloesclerose global.

Alguns mecanismos já foram estudados, associados à quebra do equilíbrio redox e processos inflamatórios, entretanto a patogênese, sobretudo vinculada às lesões podocitárias não estão elucidadas e há lacunas importantes a serem compreendidas que poderão subsidiar direcionamentos de intervenções e prevenção da lesão renal observada em indivíduos hiperglicêmicos.

Dado ao crescente interesse e aos estudos primários na área a sumarização e o detalhamento dos mecanismos de lesões podocitárias poderão contribuir para melhorar a percepção da fisiopatogênese da doença e gerar indicadores consistentes ao direcionamento de novos estudos primários.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Discorrer através de uma revisão sistematizada sobre os tipos de lesões podocitárias associadas à ND.

3.2. Específicos

- Descrever os principais mecanismos indutores para a lesão podocitária;
- Compreender as principais espécies avaliadas na ND para a descrição da patogênese e suas associações;
- Abordar os principais modelos ou espécies de estudos na ND.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Aspectos éticos

Este trabalho é um estudo secundário e não transgrede nenhuma legislação vigente relacionada à ética em pesquisa em humanos e em modelos experimentais.

4.2 Tipo de estudo e Protocolo de registro

Trata-se de um estudo secundário retrospectivo por meio de uma revisão sistemática. O estudo foi registrado na base do “Prospero” sob registro CRD42020205261 e acesso em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020205261) e estruturado de acordo com o Protocolo Preferred Reporting Items for Systematic (PRISMA 2020) (PAGE *et al.*, 2021).

4.3 Estratégia de busca

A busca por estudos elegíveis foi realizada em bases de dados científicos Medline (PubMed), Scopus, “Web of Science”, “OneFile” e literatura cinzenta (manual canadense). As buscas foram performizadas utilizando os descritores “Diabetic Nephropathies Biopsy AND Podocytes”, delimitando os registros entre o período de 1993 a 2021.

Foram considerados para a seleção estudos observacionais que associam lesões de podócitos em biopsia de paciente com ND ou em outros modelos de estudo.

Os estudos excluídos foram os que abordaram sobre outras lesões na ND e não necessariamente nos podócitos, estudos que utilizam material diferente de biopsia, artigos de revisões de literatura, ou que não foi possível o acesso na íntegra do manuscrito, pela não disponibilização do periódico.

4.4 Qualidade metodológica e da evidência

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão foi realizada por 2 revisores de forma independente e as divergentes entre os avaliadores foram resolvidas por meio de senso comum ou a participação de um terceiro integrante com expertise em todas as decisões relacionadas à temática e tipo de estudo. A ferramenta “JBI’s critical appraisal tools” foi utilizada para avaliações da qualidade metodológica e da evidência.

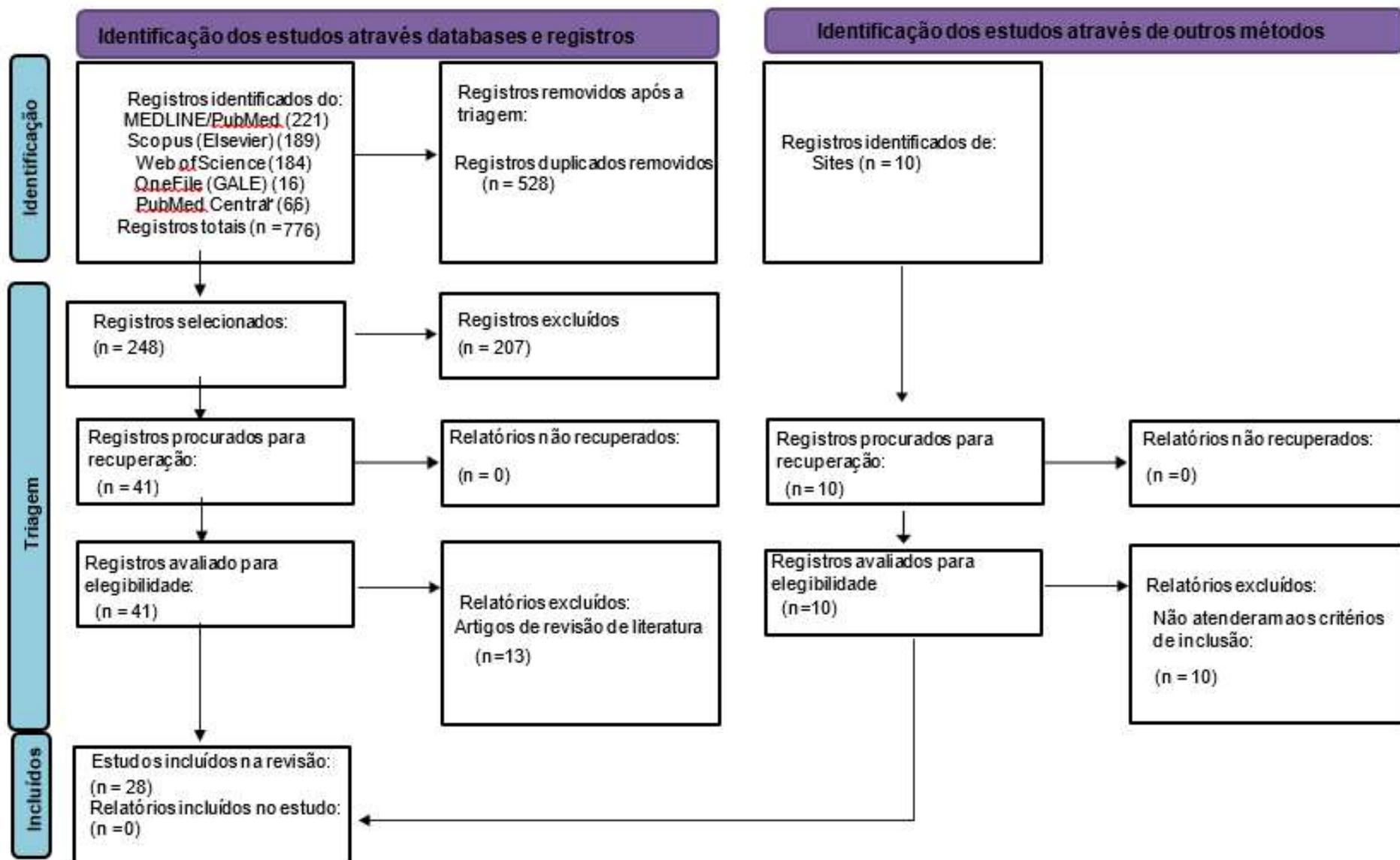
4.5 Sumarização dos dados

Os dados foram tabulados no Excel da Microsoft® e as sumarizações foram feitas de forma qualitativa narrativa. Análises estatísticas descritiva com as frequências absolutas, relativas, média, desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo de confiança foram utilizadas para permitir clareza e detalhamento das avaliações. O teste de Shapiro-Wilk também foi utilizado para verificação das distribuições. Para correlação o teste não paramétrico de Spearman foi utilizado. O nível de significância aplicado no teste estatístico foi de 5%. O programa da “Graphpad Prism” versão 8.0 foi utilizado para as análises dos dados.

5. RESULTADOS/DISCUSSÃO

Um total de 776 estudos foram encontrados para as diferentes bases de dados científicas avaliadas. Além disso, 10 outros estudos foram identificados na literatura cinzenta de acordo com os critérios de elegibilidade. Após as etapas de identificação e elegibilidade, 28 estudos foram selecionados (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Detalhamento da seleção dos estudos elegíveis (Page *et al.*, 2021).



A aplicação de ferramentas para avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do Joanna Briggs Institute Appraisal Tools possibilitou identificar uma frequência igual ou maior a 64% para o indicador de aproveitamento da qualidade metodológica, o que influencia para a redução de baixo risco de viés para os estudos avaliados (**Tabela 1**). O valor mínimo encontrado para Minakawa *et al.*, (2019) de 64,00% e em 60,71% dos estudos foi identificado 100% de aproveitamento previstos na ferramenta de avaliação. Mesmo com boa qualidade metodológica, alguns dos itens não foram atendidos nos estudos, de acordo com sua estrutura. Nos estudos observacionais, os itens mais negligenciados foram o controle, sendo os participantes seu próprio controle e não foram previstos confundidores e estratégias nestes casos. Ressalta-se que devido à temática em estudo, nos casos apresentados, não é possível o atendimento dos itens acima apresentados, o que não comprometeu os resultados ou a qualidade dos estudos.

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos estudos elegíveis (jbi).

Autor	Ano	Qualidade metodológica - %
Minakawa et al.	2019	64,00
Song, et al.	2019	100,00
Zhou et al.	2019	85,00
Lee, Lee	2018	91,00
Endlich, et al.	2018	68,00
Bai, et al.	2018	90,00
Pan, et al.	2018	71,00
Zhou et al.	2017	68,00
Saito, et al.	2016	100,00
Zhang, et al.	2016	66,00
Sawada, et al.	2016	100,00
Ivanac-Janković, et al.	2015	100,00
Holderied, et al.	2015	100,00
Fiorina, et al.	2014	85,00
Carson, et al.	2014	90,00
Salvatore, et al.	2014	83,00
Ceol, et al.	2012	100,00
Godel, et al.	2011	100,00
Inoki, et al.	2011	100,00
Su, et al.	2010	100,00
Wang, et al.	2010	100,00

Yamaguchi et al.	2009	100,00
Miyauchi et al.	2009	100,00
Kimura, et al.	2008	100,00
Sawai et al.	2006	100,00
Dalla Vestra et al.	2003	100,00
Langham et al.	2002	100,00
Angeletti et al.	2020	100,00
Média		91,46
DP		12,65
CV		13,93

% = percentual. DP = desvio padrão. CV = coeficiente de variação.

As distribuições das frequências relativas para as publicações elegíveis encontradas no período avaliado (1993 a 2021) foram relatadas (**Figura 1**). Os anos de 2009 e 2017 alcançaram as maiores frequências de produções científicas em estudos que relacionam lesões podocitárias e DM, representando 26,32% somente os 2 anos, com 13,16% para cada ano. A distribuição para as produções científicas foram heterogêneas no decorrer do período avaliado, mas de forma geral foi possível observar uma correlação positiva e significativa para as frequências de publicações ($\rho = 0,63$; $p = 0,004$).

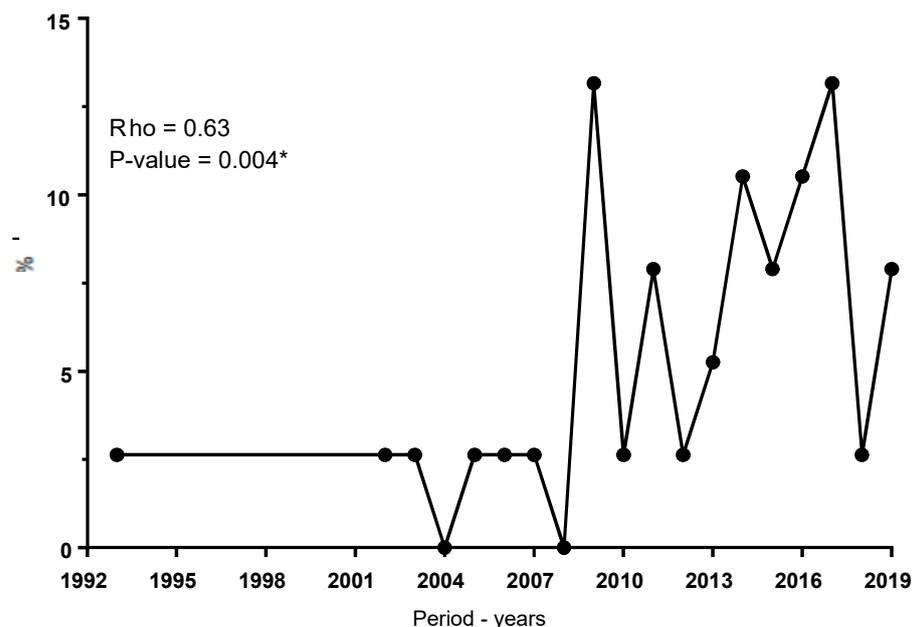


Figura 1. Frequência relativa e correlação temporal para as produções científicas que relacionaram lesões podocitárias com diabetes mellitus no período de

1993 a 2019. Após executar o protocolo de busca e aplicar os critérios de elegibilidade foram selecionados 28 estudos no período de 1993 a 2019. Os estudos foram distribuídos para cada ano de acordo com o período de publicação. As frequências relativas foram obtidas e expressas em porcentagens (%). Correlação entre as frequências relativas e o período do estudo foi realizada por meio do teste de Spearman. O nível de significância considerado foi de 5%.

Os estudos elegíveis foram avaliados quanto a frequência do tipo de modelo experimental para avaliação da relação entre lesões podocitárias e DM (**Figura 2**). Estudos experimentais realizados com camundongos representou a maior frequência com 37,78% (IC = 23,61% a 51,95%), seguido de avaliações em humanos (33,33%; IC = 19,56% a 47,10%), estudos “*in vitro*” (20%; IC = 8,31% a 31,69%), ratos (6,66%; IC = 0,001% a 13,95%) e peixes (2,22%; IC = 0,001% a 6,53%) (Figura 2).

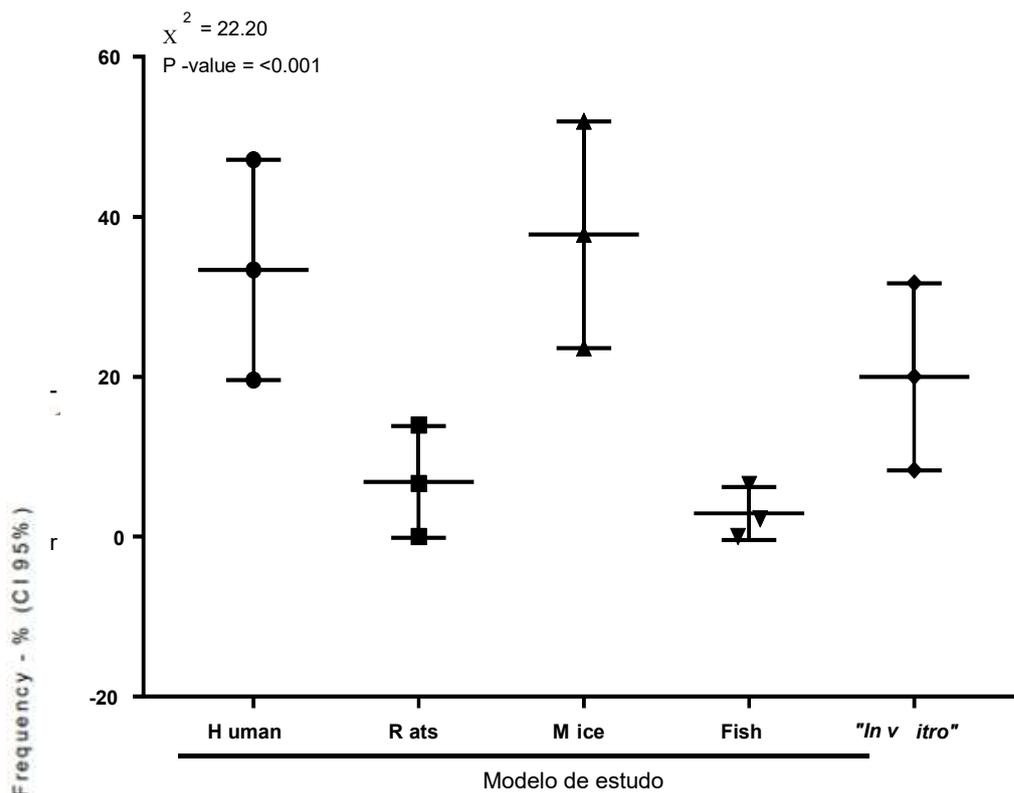


Figura 2. Comparação entre as frequências de diferentes modelos experimentais para estudos que avaliam a relação entre lesão podocitária e diabetes mellitus, para o período de 1993 a 2019. Após a obtenção dos estudos elegíveis os estudos foram avaliados na integra e as frequências relativas para os tipos de

modelos experimentais utilizados para avaliações da relação de lesão podocitária e DM foram determinadas. Os dados estão apresentados em percentual (%) e/ou proporção com os seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O teste de qui-quadrado para proporções foi aplicado para avaliar a associação entre os modelos. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Posteriormente foram avaliadas as espécimes utilizadas para avaliações das relações entre lesão podocitária e DM (**Figura 3**). Entre os materiais alvo de estudos foi possível encontrar biopsias (38,46%; IC = 26,63% a 50,29%), urina (30,76%; IC = 19,54% a 41,98%), sangue (18,46%; IC = 9,03% a 27,89%) e cultura de células (12,30%; IC = 4,31% a 20,29%). Dadas as dispersões não foi observada diferenças significativas para as distribuições entre as espécimes avaliadas ($X^2 = 5,71$, $p = 0,12$) (**Figura 3**).

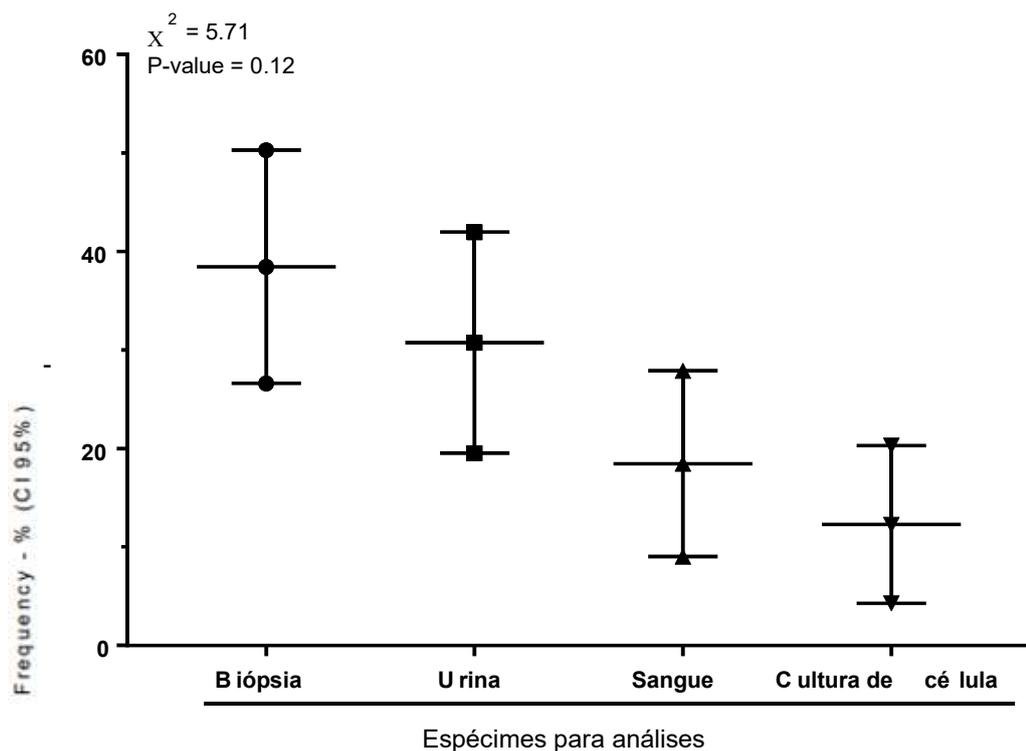


Figura 3. Comparação das frequências entre espécimes utilizadas para avaliação da relação entre lesão podocitária e diabetes mellitus entre os anos de 1993 a 2019. Após a obtenção dos estudos elegíveis eles foram avaliados na íntegra e as frequências relativas para os tipos de espécimes utilizadas para avaliações da relação de lesão podocitária e DM. Os dados estão apresentados em percentual (%) e/ou proporção com os seus respectivos intervalos de confiança a 95%. O teste de

qui-quadrado para proporções foi aplicado para avaliar a associação entre os modelos. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Por fim, a leitura na íntegra dos estudos elegíveis foi possível sumarizar e discorrer sobre os principais mecanismos indutores e/ou associados a lesões podocitárias no DM (**Tabela 2**).

Diversos mecanismos foram encontrados o que resulta certamente nas distintas possíveis interações moleculares, estruturais e funcionais dos processos vinculados à fisiopatogênese do DM e da fisiologia renal. O estresse oxidativo vinculado ao alto teor de glicose, assim como mecanismos que participam da ativação e regulação de processos inflamatórios parecem estar mais associados. O alto teor de glicose foi demonstrado reduzir ou inibir a tireoredoxina por meio da elevação de TXNIP (SONG *et al.* 2019), a TXNIP que é uma importante proteína que regula as vias dependentes da insulina e a absorção de insulina no músculo esquelético humano, mas que está relacionada a processos oxidativos e desestabilização do equilíbrio redox (**Figura 4**).

Outro evento que reforça a desestabilização do equilíbrio redox e a participação pro-oxidativa nas lesões podocitárias foi a inadequação da resposta da peroxidase aos níveis de H_2O_2 e o que foi diretamente relacionado à lesão de podócitos (LEE, 2018). O ajuste de FOXO1 mediado pelo A miR-27a demonstrou ativar a via de sinalização de estresse do retículo endoplasmático, mediando efeitos oxidativos e degradativos aos podócitos (BAI, *et al.* 2018) (**Figura 4**).

Já foi demonstrado em modelo experimental que a superexpressão do miR27a/b suprimiu a produção hepática de glicose e aliviou a hiperglicemia em camundongos diabéticos, demonstrando ser uma via importante ao desequilíbrio da glicemia (Wang *et al.*, 2019), mas com danos secundários à função renal, sobretudo aos podócitos. Outra via que demonstrou participar para a indução das lesões podocitárias é mediada pelo aumento da expressão do MicroRNA-27a pelo gene PPAR γ , do qual ativa a via da β - catenina (ZHOU *et al.*, 2017) (**Figura 4**).

A β - catenina é uma importante proteína que participa de diversos processos biológicos desde a embriogênese e que pode estar associada às outras proteínas como a Wnt. A ativação da via Wnt/ β -catenina é uma via de transdução de sinal altamente conservada e participa de processos como a proliferação celular, apoptose e diferenciação (Zhang *et al.*, 2018) e na ND parece estar vinculado com o

aumento de mortes de podócitos, uma vez que a elevação dos níveis glicêmicos pode induzir a ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina (SAITO *et al.*, 2016). O descolamento de podócitos na matriz foi vinculado a regulação positiva da α 3 β 1-integrina no estágio inicial da ND (SAWADA *et al.*, 2016), processo pelo qual certamente compromete e potencializa a disfunção da barreira glomerular a longo prazo observada na ND (LASSÉN e DAEHN, 2020; ITO *et al.*, 2022) (**Figura 4**).

Os podócitos têm altos níveis de autofagia basal, e, diferentemente de outros tipos celulares, a autofagia basal é regulada principalmente pela proteína quinase ativada por AMP (AMPK), e não pela sinalização do complexo mTOR de detecção de nutrientes 1 (mTORC1). Portanto, a manutenção de um fluxo autofágico basal intacto é crucial para a integridade e função dos podócitos. Além disso, sob condições de estresse celular, a autofagia é ativada nos podócitos para preservar a homeostase celular (BARUTTA, Federica BELLINI, Stefania, GRUDEN Gabriella, 2022). A manutenção da homeostasia renal é importante para a manutenção celular e funcionamento dos processos fisiológicos atribuídos ao rim. Foi observado que a diminuição da capacidade dos podócitos em processar e degradar a albumina foi vinculado com a deflagração inflamatória dos podócitos e morte celular (CARSON, *et al.* 2014).

O aumento da atividade da via de sinalização mTORC1 é um evento comum na ND e tem sido implicado na progressão da doença glomerular, causando desregulação da autofagia, hipertrofia celular para cobrir a superfície de filtração em expansão com os pedicelos através do aumento da síntese de proteínas, estresse do retículo endoplasmático e localização incorreta de proteínas do diafragma. O aumento do volume glomerular e o descolamento acelerado dos podócitos levam à redução da densidade dos podócitos. (GODEL, *et al.* 2011) (INOKI, *et al.* 2011) (Minakawa, *et al.* 2019)

A nefrina, uma importante proteína que contribui com a funcionalidade podocitária é afetada quanto à sua expressão dada a iniciação da alça de sinalização autócrina IL-1 β / IL-1R1, uma proteína pró-inflamatória, esse mecanismo foi descrito para a glomerosclerose (ANGELETTI *et al.* 2020), visto que mecanismos pró-inflamatórios são frequentemente relacionados às lesões podocitárias observados em pacientes com DM (MA *et al.*, 2014; JIANG *et al.*, 2022) (**Figura 4**).

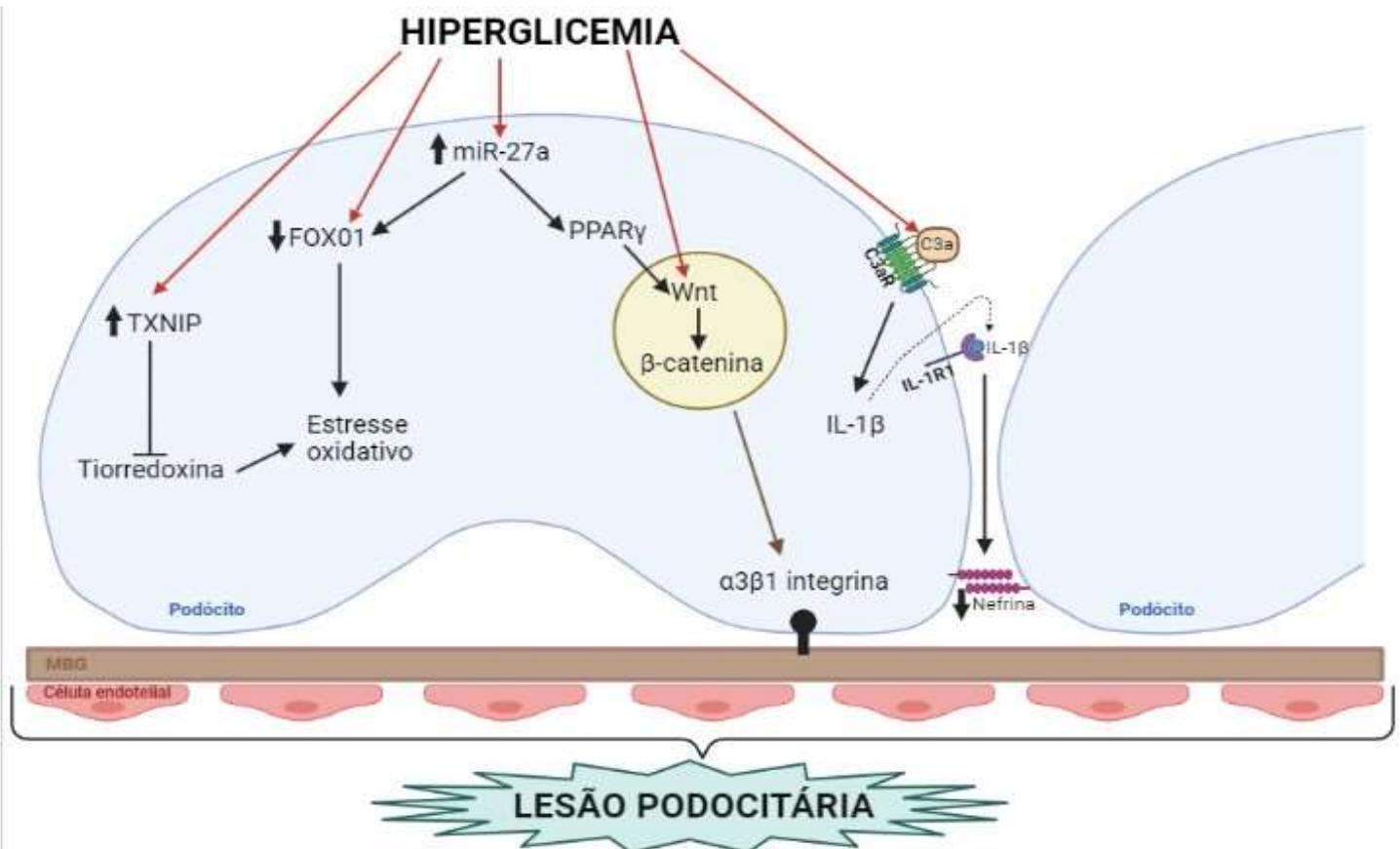


Figura 4. Esquema representativo dos podócitos expostos a hiperglicemia e os consequentes mecanismos vinculados à indução de lesão podocitária.

Fonte: Dos autores, 2023

A hiperglicemia mostrou-se estar vinculada a processos que levam a regulação negativa de proteínas e genes que agem no interior dos podócitos levando a danos como estresse oxidativo e consequente lesão podocitária conforme descrito no texto. Abreviações: TXNIP, proteína de interação com tioredoxina; FOXO1, forkhead box O1; miR27a, microRNA-27; PPAR γ , receptor ativado por proliferadores de peroxissoma; Wnt, sítio de integração relacionado ao Wingless; IL-1R β , receptor de interleucina 1 beta; C3a/C3Ar componente do complemento 3a receptor 1.

Por outro lado, há também evidências de mecanismos que auxiliam na contenção a deflagração da lesão podocitária mediada por mecanismos pró-inflamatórios, como observado em recente estudo pela elevação de CD73 e a sua correlação negativa ao receptor de quimocina CCR2 (POPOVIC *et al.*, 2022). Na avaliação de Popovic *et al.*, (2022) os pesquisadores por meio de imunohistoquímica e imunofluorescência puderam descrever em amostras de podócitos extraídos de biópsias renais de 39 pacientes com algum tipo de podocitopatia,

incluindo glomerulosclerose segmentar focal, doença de lesões mínimas, glomerulonefrite membranosa e amiloidose uma superexpressão para CD73, uma proteína com papel anti-inflamatório.

Tabela 2. Sumarização dos mecanismos indutores e as principais características de lesões associadas à danos podocitários relacionados ao diabetes mellitus.

Autor	Mecanismo indutor	Característica
Angeletti <i>et al.</i> (2020)	Redução na expressão de nefrina pela iniciação da alça de sinalização autócrina IL-1 β / IL-1R1	Glomeroesclerose
Minakawa <i>et al.</i> (2019)	Ativação da via mTorc1	Hipertrofia dos podócitos
Song <i>et al.</i> (2019)	Inibição da tireoredoxina pela TXNIP induzida por alto teor de glicose	Lesão podocitária e estresse oxidativo
Zhou <i>et al.</i> (2019)	Deficiência de PGRN exacerbou o dano mitocondrial e a disfunção de podócitos no diabetes	Dano mitocondrial e lesão podocitária na ND
Lee, Lee (2018)	Inadequação da resposta da peroxidase ao H ₂ O ₂	Lesão podocitária
Endlich <i>et al.</i> (2018)	Inibição do TrkB levou à diminuição da atividade do promotor de Nefrina	Aumento da desdiferenciação de podócitos
Bai, <i>et al.</i> (2018)	A miR-27a ligada ao FOXO1, ativa a via de sinalização de estresse do ER	Lesão podocitária e progressão da ND
Pan, <i>et al.</i> (2018)	Deficiência de RhoA / Cdc42	Dano podocitário
Zhou <i>et al.</i> (2017)	Expressão do MicroRNA-27a pelo gene PPAR γ induz ativação da β -catenina e conseqüentemente da via Wnt/ β -catenina	Lesão Podocitária
Saito, <i>et al.</i> (2016)	Inibição farmacológica de MDM2 sendo antagonista de Nutlin 3-a	Efeito negativo na função renal
Zhang, <i>et al.</i> (2016)	Regulação de UCH-L1 e a ativação da via de sinalização Wnt / β -catenina induzida por hiperglicemia	Alterações morfológicas e funcionais das células podocitárias
Sawada, <i>et al.</i> (2016)	Aumento na expressão de α 3 β 1-integrina no estágio inicial da ND	Descolamento de podócitos
Ivanac-Janković, <i>et al.</i> (2015)	Expressão intersticial de proteínas da matriz extracelular nas células tubulares	Fibrose intersticial na ND
Holderied, <i>et al.</i>	Aumento da expressão e secreção de proteínas da matriz extracelular	Espessamento da cápsula de

(2015) Fiorina, <i>et al.</i> (2014)	conduzidos por podócitos ativados por TGF- β 1 Expressão de B7-1 na ND	Bowman Resposta de podócitos a hiperglicemia
Carson, <i>et al.</i> (2014)	Diminuição da capacidade dos podócitos de processar e degradar a albumina	Inflamação dos podócitos e morte celular
Salvatore, <i>et al.</i> (2014)	A lesão podocitária grave e o colapso glomerular	Proteinúria na ND
CEOL, <i>et al.</i> (2012)	Superexpressão do CIC-5 em ND	Endocitose de proteínas
GODEL, <i>et al.</i> (2011)	A deleção genética do complexo mTorc1	Melhora da glomerulosclerose na ND
INOKI, <i>et al.</i> (2011)	Ligação sitio-específica do receptor mTorc1 em podócitos	Desenvolvimento de ND
SU, <i>et al.</i> (2010)	Diminuição da densidade numérica e de área dos podócitos	Estresse mecânico e lesão glomerular
Wang, <i>et al.</i> (2010)	A expressão intra-renal de moléculas associadas a podócitos	Avaliação de perda de podócitos na ND
Yamaguchi <i>et al.</i> (2009)	TGF-1 estimula a expressão de marcadores mesenquimais em podócitos cultivados	Estimulação da motilidade e descolamento dos podócitos
Miyauchi <i>et al.</i> (2009)	Falta de proliferação de podócitos maduros	Hipertrofia
Kimura, <i>et al.</i> (2008)	Baixos níveis de expressão de alfa-actinina-4 mRNA	Glomerulopatia e proteinúria na ND humana
Sawai <i>et al.</i> (2006)	Expressão aumentada de Cx43 em podócitos	Marcador de progressão da ND
Dalla Vestra <i>et al.</i> (2003)	Mudanças na estrutura e densidade numérica em podócitos	Progressão para ND
Langham <i>et al.</i> (2002)	Redução na expressão de Nefrina	Hipermeabilidade na ND

CIC = cistatina C. Cx43 = connexin 4. IL = interleucina. ND = nefropatia diabética. TGF = fator de crescimento tumoral. TrKB = Receptor tropomiosina quinase B. mTorc1 = alvo mecanicista do complexo de rapamicina 1. MDM2 = Mouse duplo minuto 2 homólogo.

6.0 Considerações finais

O DM é associado a severos prejuízos à saúde da qual afeta diferentes órgãos e sistemas incluindo o funcionamento renal como é descrito na ND. A lesão podocitária observada no DM é um evento limitante à manutenção da homeostase da taxa de filtração glomerular.

Eventos como quebra do equilíbrio redox, inflamação, apoptose são atribuídos como fatores da perda funcional renal e são mediados por uma série de variáveis indutoras transcricionais autócrinas, parácrinas e hormonais vinculadas à hiperglicemia.

Em contrapartida processos de reparo são observados, mas o controle das taxas glicêmicas são fundamentais para potencializar as ações destinadas a restabelecer a normalidade.

Neste estudo foi possível compreender e ligar algumas vias de sinalização para a fisiopatogênese, bem como avaliar os principais modelos ou espécie de estudo na DM vinculada à ND e lesão podocitária, mas a variabilidade atrelada ao estado da doença e as vias de expressão gênicas são notoriamente causas da dificuldade em se propor uma linha do tempo para as lesões podocitárias.

7. REFERÊNCIAS

- AKHTAR M, TAHA NM, NAUMAN A, MUJEEB IB, AL-NABET ADMH. **Diabetic Kidney Disease: Past and Present.** *Adv Anat Pathol.* 2020 Mar;27(2):87-97. doi: 10.1097/PAP.0000000000000257. PMID: 31876542.
- ANGELETTI A. **Loss of decay-accelerating factor triggers podocyte injury and glomerulosclerosis.** *Journal of Experimental Medicine,* 2020.
- BAI, et, al. **Long non-coding RNA LINC01619 regulates miR-27a/FOXO1 and endoplasmic reticulum stress-mediated podocyte injury in diabetic nephropathy.** National Clinical Research Center for Kidney Disease, State Key Laboratory of Organ Failure Research, Guangdong Provincial Institute of Nephrology, 2018. DOI: 10.1089/ars.2017.7278
- BARUTTA, Federica BELLINI, Stefania, GRUDEN Gabriella. **Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy.** *Clinical Science,* 2022. [https:// doi.org/10.1042/CS20210625](https://doi.org/10.1042/CS20210625)
- BARUTTA Federica, et al. **Novel Insight into the Mechanisms of the Bidirectional Relationship between Diabetes and Periodontitis.** *Biomedicines,* 2022.
- BOSE, ALMAS, PRABHAKAR. **Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy.** *J Investig Med,* 2017.
- CARDOSO, V. G. **A Angiotensina II promove o aumento da atividade do NHE1 pela via de sinalização intracelular da p38 mapk e promove apoptose por alcalinização do citosol em podócitos.** 2016. 60 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- CEOL, M. et al. **Involvement of the Tubular ClC-Type Exchanger ClC-5 in Glomeruli of Human Proteinuric Nephropathies.** *PLOS ONE,* v. 7, n. 9, p. e45605, 24 set. 2012.
- CARSON, J. M. et al. **Podocytes Degrade Endocytosed Albumin Primarily in Lysosomes.** *PLOS ONE,* v. 9, n. 6, p. e99771, 12 jun. 2014.
- DAI, Haoran, LIU Qingquan, LIU Baoli. **Research Progress on Mechanism of Podocyte Depletion in Diabetic Nephropathy.** *Journal of Diabetes Research,* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2615286>.

DALLA VESTRA, M. et al. **Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes*, v. 52, n. 4, p. 1031–1035, abr. 2003.

EDLICH, Nicole, et al. **BDNF: mRNA expression in urine cells of patients with chronic kidney disease and its role in kidney function.** *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018.

FIORINA, P. et al. **Role of Podocyte B7-1 in Diabetic Nephropathy.** *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 25, n. 7, p. 1415–1429, 1 jul. 2014.

GÖDEL, M. et al. **Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2197–2209, jun. 2011.

GUYTON AND HALL. **TRATADO DE FISILOGIA MÉDICA.** Elsevier 2011, 12°ed. p. 323

GENCO, GRAZIANI, HASTURK. **Effects of periodontal disease on glycemic control, complications, and incidence of diabetes mellitus.** *Periodontology* 2000, 2020.

GÓMEZ-VIRGILIO Laura. **Autophagy: A Key Regulator of Homeostasis and Disease: An Overview of Molecular Mechanisms and Modulators.** *Cells* 2022.

HOLDERIED, A. et al. **Glomerular parietal epithelial cell activation induces collagen secretion and thickening of Bowman's capsule in diabetes.** *Laboratory Investigation*, v. 95, n. 3, p. 273–282, mar. 2015.

ITO, M., Gurumani, M. Z., Merscher, S., & Fornoni, A. (2022). **Glucose-and non-glucose-induced mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease.** *Biomolecules*, 12(3), 351.

INOKI, K. et al. **mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2181–2196, jun. 2011.

IVANAC-JANKOVIĆ, R. et al. **BMP-7 PROTEIN EXPRESSION IS DOWNREGULATED IN HUMAN DIABETIC NEPHROPATHY.** *Acta Clinica Croatica*, v. 54, n. 2, p. 164–168, jun. 2015

- JIANG, L., Liu, X., Hu, X., Gao, L., Zeng, H., Wang, X., ... & Wu, Y. (2022). **METTL3-mediated m6A modification of TIMP2 mRNA promotes podocyte injury in diabetic nephropathy.** *Molecular Therapy*, 30(4), 1721-1740.
- JIN Juan, et al. **Exosome secreted from adipose-derived stem cells attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy flux and inhibiting apoptosis in podocyte.** *Stem Cell Research & Therapy*, 2019.
- KIMURA, M. et al. **Expression of alpha-actinin-4 in human diabetic nephropathy.** *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, v. 47, n. 12, p. 1099–1106, 2008.
- KOLB, MARTIN. **Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes.** *BMC Medicine*, 2017.
- LEEuwis, J. W. et al. **Targeting podocyte-associated diseases.** In: (Ed.). *Adv Drug Deliv Rev.* Netherlands: 2010 Elsevier B.V, v.62, 2010. p.1325-36. ISBN 1872-8294 (Electronic) 0169-409X (Linking).
- LOVIC, et al. **The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus.** *Current Vascular Pharmacology*, 2020.
- LANGHAM, R. et al. **Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition.** *Diabetologia*, v. 45, n. 11, p. 1572–1576, 1 nov. 2002.
- LEE, E.; LEE, H. S. **Peroxidase expression is decreased by palmitate in cultured podocytes but increased in podocytes of advanced diabetic nephropathy.** *Journal of Cellular Physiology*, v. 233, n. 12, p. 9060–9069, 2018.
- LOVIC, et al. **The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus.** *Current Vascular Pharmacology*, 2020.
- LU, Zhenzhen. et al. **The Efficacy and Mechanism of Chinese Herbal Medicine on Diabetic Kidney Disease.** *Journal of Diabetes Research*, 2019.
- LASSÉN, E., & Daehn, I. S. (2020). **Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction.** *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9456.
- MA, J., Chadban, S. J., Zhao, C. Y., Chen, X., Kwan, T., Panchapakesan, U., ... & Wu, H. (2014). **TLR4 activation promotes podocyte injury and interstitial fibrosis in diabetic nephropathy.** *PloS one*, 9(5), e97985.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Biblioteca Virtual em Saúde. **26/6 – Dia Nacional do Diabetes**. For more information, visit: <<https://bvsmis.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>> Acessado em: junho de 2023

MINAKAWA, A. et al. **Podocyte hypertrophic stress and detachment precedes hyperglycemia or albuminuria in a rat model of obesity and type2 diabetes-associated nephropathy**. Scientific Reports, v. 9, n. 1, p. 18485, 6 dez. 2019.

MIYAUCHI, M. et al. **Hypertrophy and loss of podocytes in diabetic nephropathy**. Internal Medicine (Tokyo, Japan), v. 48, n. 18, p. 1615–1620, 2009.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). **Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants**. Lancet, 2016.

OGURTSOVA, et al. **IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040**. Elsevier, 2017.

PAGE MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews**. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj. n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/> - acessado em maio de 2022.

PAN, Yu et al. **Dissection of glomerular transcriptional profile in patients with diabetic nephropathy: SRGAP2a protects podocyte structure and function**. Diabetes Publish Ahead of Print, 2017.

Qi Chenyang, et al. **Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy**. Journal of Diabetes Research, 2017.

ROMAGNANI, Paola, et al. **Chronic kidney disease**. Nature Reviews | Disease Primers, 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.88.

RUDNICKI, et al. **RNA expression signatures and posttranscriptional regulation in diabetic nephropathy**. Nephrol Dial Transplant (2015). DOI: 10.1093/ndt/gfv079.

SILVA, Crislaine. **Avaliação morfológica em podócitos de pacientes com Podocitopatias**. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2019.

SAWADA, Kaichiro, et al. **Upregulation of $\alpha3\beta1$ -Integrin in Podocytes in Early-Stage Diabetic Nephropathy**. Journal of Diabetes Research, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9265074>

- SONG, Shan et al. **Thioredoxin-interacting protein deficiency alleviates phenotypic alterations of podocytes via inhibition of mTOR activation in diabetic nephropathy.** *Journal of Cellular Physiology*, 2019; DOI: 10.1002/jcp.28317.
- SALVATORE, S. P. et al. **Collapsing glomerulopathy superimposed on diabetic nephropathy: insights into etiology of an under-recognized, severe pattern of glomerular injury.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 29, n. 2, p. 392–399, 1 fev. 2014.
- SAWAI, K. et al. **Redistribution of connexin43 expression in glomerular podocytes predicts poor renal prognosis in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 21, n. 9, p. 2472–2477, 1 set. 2006.
- SU, J. et al. **Evaluation of podocyte lesion in patients with diabetic nephropathy: Wilms' tumor-1 protein used as a podocyte marker.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 87, n. 2, p. 167–175, 1 fev. 2010.
- SATIRAPOJ B, et al. **Periostin as a Tissue and Urinary Biomarker of Renal Injury in Type 2 Diabetes Mellitus.** (2015) *PLoS ONE* 10(4): e0124055. DOI: 10.1371/journal.pone.0124055.
- TOMIC, SHAW, MAGLIANO. **The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus.** *Nature Public Health Emergency Collection*, 2022.
- TUNG CHUN-WU, et al. **Glomerular mesangial cell and podocyte injuries in diabetic nephropathy.** *Nephrology* 23, Suppl. 4 (2018).
- WANG S, Ai H, Liu L, Zhang X, Gao F, Zheng L, Yi J, Sun L, Yu C, Zhao H, Li Y. **Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;317(5):E911-E924. doi: 10.1152/ajpendo.00190.2019. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31526292.
- YAMAGUCHI, Y. et al. **Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy.** *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, v. 54, n. 4, p. 653–664, out. 2009.
- ZHANG, Hongxia, et al. **Wnt/ β -Catenin Signaling Mediated-UCH-L1 Expression in Podocytes of Diabetic Nephropathy.** *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. DOI:10.3390/ijms17091404.

- ZIMMET, et al. **Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies**. Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2016.
- ZHOU, Zhanmei et al. **MicroRNA-27a promotes podocyte injury via PPAR γ mediated β -catenin activation in diabetic nephropathy**. Official journal of the Cell Death Differentiation Association, 2017; DOI:10.1038/cddis.2017.74.
- ZHANG H, Nie X, Shi X, Zhao J, Chen Y, Yao Q, Sun C, Yang J. **Regulatory Mechanisms of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Diabetic Cutaneous Ulcers**. Front Pharmacol. 2018 Oct 17; 9:1114. doi: 10.3389/fphar.2018.01114. PMID: 30386236; PMCID: PMC6199358.