


MicroRNAs: novos biomarcadores e alvos terapêuticos promissores da doença renal do diabetes

MicroRNAs: new biomarkers and promising therapeutic targets for diabetic kidney disease

Autores

Linicene Rosa do Nascimento¹
Caroline Pereira Domingueti¹ 

¹ Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, Brasil.

RESUMO

A doença renal do diabetes (DRD) é uma complicação crônica do diabetes *mellitus* associada à elevada morbidade e mortalidade, considerada um problema de saúde mundial. Dentre os fatores associados ao desenvolvimento e à progressão da DRD, destacam-se os microRNAs, que consistem em pequenas moléculas de RNA que regulam a expressão gênica por meio da degradação pós-transcricional do RNA mensageiro ou inibição translacional da síntese proteica. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa buscando investigar os microRNAs como auxiliares no diagnóstico, monitoramento e tratamento da DRD. Vários microRNAs estão envolvidos na patogênese da DRD, enquanto que outros têm papel nefroprotetor, consistindo assim em alvos terapêuticos promissores para o tratamento da DRD. A dosagem laboratorial dos microRNAs no soro e na urina também é muito promissora para o diagnóstico precoce e o monitoramento da DRD, já que os níveis de alguns microRNAs se alteram antes do aumento da albuminúria e da diminuição da taxa de filtração glomerular e podem ainda se alterar com a progressão da DRD.

Palavras-chave: . Nefropatias Diabéticas; MicroRNAs; Tratamento Farmacológico; Biomarcadores; Diagnóstico Precoce; Prognóstico.

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is a chronic complication of diabetes *mellitus* associated with significant morbidity and mortality regarded as a global health issue. MicroRNAs - small RNA molecules responsible for the post-transcriptional regulation of gene expression by degradation of messenger RNA or translational repression of protein synthesis - rank among the factors linked to the development and progression of DKD. This study aimed to offer a narrative review on investigations around the use of microRNAs in the diagnosis, monitoring, and treatment of DKD. Various microRNAs are involved in the pathogenesis of DKD, while others have a role in nephroprotection and thus serve as promising therapeutic targets for DKD. Serum and urine microRNAs levels have also been considered in the early diagnosis and monitoring of individuals with DKD, since increases in albuminuria, decreases in the glomerular filtration rate, and progression of DKD have been linked to changes in the levels of some microRNAs.

Keywords: Diabetic Nephropathies; MicroRNAs; Drug Therapy; Biomarkers; Early Diagnosis; Prognosis.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) está associado a vários distúrbios debilitantes, incluindo a doença renal do diabetes (DRD), uma das principais razões pelas quais o paciente precisa de uma diálise dispendiosa.¹ A DRD se tornou uma das principais causas de insuficiência renal e um problema de saúde cada vez mais globalmente proeminente, consistindo em uma das

principais causas de morte entre pacientes diabéticos.²

O diagnóstico precoce da DRD é fundamental, pois o tratamento precoce pode evitar a progressão da doença renal e o surgimento de eventos cardiovasculares.³ Contudo, a avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) e da excreção urinária de albumina (EUA) apresentam limitações para a detecção da DRD nos estágios

Data de submissão: 01/08/2018.
Data de aprovação: 30/11/2018.

Correspondência para:
Caroline Pereira Domingueti.
E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0165



iniciais, sendo importante a descoberta de novos marcadores para avaliação da função renal.⁴

Alguns marcadores promissores consistem no *neutrophil gelatinase associate lipocalin* (NGAL), *N-acetylglucosaminidase* (NAG), *kidney injury molecule* (KIM-1), α 1- e β 2-microglobulinas, *fatty acid binding protein* (L-FABP) e *retinol binding protein* (RBP4).³ Alguns desses marcadores podem ser detectados antes do aumento da EUA e da redução da TFG.⁵ Os microRNAs também têm se mostrado marcadores promissores, não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para o monitoramento da progressão da DRD.⁶

Os microRNAs são um grupo de moléculas de RNA de sequência simples, não codificadoras, constituídos por cerca de 22 nucleotídeos. Eles são responsáveis por regular a expressão gênica por meio da degradação pós-transcricional do RNA mensageiro ou inibição translacional da síntese proteica.⁷ Os microRNAs têm sido considerados poderosos reguladores de várias doenças com potencial impacto crítico no início e/ou na progressão da doença, incluindo a DRD.^{8,9} Portanto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica narrativa para investigar os microRNAs como auxiliares no diagnóstico, monitoramento e tratamento da DRD.

MATERIAL E MÉTODOS

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed e SciELO, sendo incluídos artigos que avaliaram a utilidade promissora dos microRNAs no diagnóstico e monitoramento da DRD por meio da dosagem de microRNAs em amostras humanas de soro ou urina e estudos realizados com animais ou cultura de células que avaliaram os microRNAs como potenciais alvos terapêuticos na DRD.

DOENÇA RENAL DO DIABETES

O DM consiste em um conjunto de disfunções metabólicas, as quais possuem em comum a hiperglicemia. A hiperglicemia crônica pode ocasionar lesões nos capilares glomerulares dos rins, resultando em doença renal crônica (DRC).¹⁰ A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por mais de três meses, que acarretam danos para a saúde.⁶ A DRD é uma DRC que ocorre de maneira progressiva, é assintomática e evolui para um quadro de perda da função renal, tornando necessário um tratamento com diálise em estágios mais avançados ou até mesmo transplante. Ela reduz a qualidade de vida do paciente e eleva o risco de morte precoce, principalmente por causas cardiovasculares, independentemente do grau de comprometimento renal.³

A DRD é uma das principais complicações tanto do diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) quanto do tipo 2 (DM2). As características histológicas predominantes da DRD são expansão mesangial, hipertrofia mesangial, redução do número de podócitos e acúmulo de proteínas na matriz extracelular, no glomérulo renal e nos compartimentos tubulares, inclusive o colágeno, o qual está relacionado com a fibrose. Sinais dessa patologia são albuminúria e proteinúria glomerular. A DRD acomete cerca de 20% a 40% dos pacientes com DM e é a principal causa de doença renal em estágio terminal.¹¹

A investigação da DRD deve ter início logo após ser diagnosticado o DM2 e cinco anos após o diagnóstico do DM1, exceto quando o paciente com DM1 estiver na puberdade ou apresentar hiperglicemia descontrolada; nesse caso, a triagem deve ser iniciada mais cedo. Essa investigação deve ser realizada anualmente por meio da determinação da EUA e da TFG.³

Os critérios que avaliam a DRD são a TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² e/ou a EUA aumentada por um período igual ou superior a três meses. A EUA aumentada é definida pela relação albumina/creatinina (RAC) \geq 30 mg/g creatinina ou albuminúria em urina de 24 horas \geq 30 mg/24 horas. A avaliação simultânea da TFG e da EUA auxilia no diagnóstico precoce e possibilita a classificação da DRC em diferentes estágios (Quadro 1), com o objetivo de estipular o prognóstico e as medidas terapêuticas cabíveis a cada estágio nesses pacientes.¹²

Atualmente, os objetivos do tratamento da DRD consistem na redução da EUA, prevenção da progressão da doença e diminuição do decréscimo da TFG, além da prevenção de eventos cardiovasculares.³ Para tanto, é fundamental otimizar o controle da glicemia, mantendo os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) inferiores a 7,0% e o controle da pressão arterial (\leq 140/90 mmHg se EUA < 30 mg/24h e \leq 130/80 se EUA \geq 30 mg/24h) para diminuir o risco ou reduzir a evolução da DRD.^{10,11}

A presença de DRD em combinação com dislipidemia provoca aumento do risco cardiovascular preexistente isoladamente nessas duas condições, o que acarreta alto risco de mortalidade por doenças cardiovasculares nos pacientes com DM1 e DM2. É indicado tratamento hipolipemiante aos pacientes com DM com ou sem DRC que possuem mais de 40 anos e um ou mais fatores de risco cardiovascular, tais como níveis de colesterol LDL \geq 100 mg/dL, hipertensão arterial, tabagismo, sobrepeso ou obesidade, diagnóstico prévio de doença coronariana.¹¹

A utilização de medicamentos nefroprotetores também é importante para evitar a progressão da DRD. Os

QUADRO 1 ESTÁGIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA, COM BASE NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA

Estágio	Descrição	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73m ²)
G1	TFG normal ou elevada*	≥ 90
G2	TFG levemente reduzida*	60-89
G3a	Moderada redução da TFG	43-59
G3b	Redução marcada da TFG	30-44
G4	Redução grave da TFG	15-29
G5	Insuficiência renal	< 15
Estágio	Descrição	Excreção urinária de albumina (mg/g de creatinina ou mg/24 horas)
A1	Albuminúria normal	< 30
A2	Albuminúria moderadamente aumentada	≥ 30 e < 300
A3	Albuminúria intensamente aumentada	≥ 300

* Na ausência de marcadores de lesão do parênquima renal, os estágios G1 e G2 não são critérios para o diagnóstico da DRC.

Adaptado de: KDIGO¹¹

bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona têm efeito positivo bem estabelecido, tanto na preservação da TFG quanto na redução da albuminúria. Os mecanismos nefroprotetores se associam com a melhora da hemodinâmica glomerular, restauração funcional da barreira de filtração glomerular e limitação dos efeitos da angiotensina II e aldosterona, como fibrose e disfunção do endotélio vascular. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) consistem nos medicamentos de escolha para o controle pressórico em todos os pacientes com DM, objetivando a prevenção do risco e diminuição da progressão de DRD.¹²

Como há poucos medicamentos nefroprotetores disponíveis para o tratamento da DRD, torna-se necessário buscar novos alvos terapêuticos, de modo a possibilitar a descoberta de fármacos mais eficazes.³ Alguns estudos têm demonstrado que diferentes microRNAs estão envolvidos na patogênese da DRD, o que os torna alvos terapêuticos bastante interessantes.^{13,14}

MICRORNAs

Os microRNAs foram descobertos há aproximadamente vinte anos e estão envolvidos em diversos processos biológicos e na patologia de diversas doenças.¹³ Porém, apesar desse longo tempo de descoberta, ainda não se tem conhecimento claro e abrangente de suas funções e seus mecanismos de ação. No genoma humano, há mais de 1000 microRNAs, e a estimativa é que aproximadamente 60% dos genes que codificam proteínas humanas podem ser regulados por microRNAs, de modo que estes podem influenciar significativamente a expressão de várias proteínas.¹⁵

MicroRNAs são moléculas pequenas, com cerca de 22 nucleotídeos, produzidas dentro das células como RNAs reguladores não codificadores curtos. Têm a capacidade de atuar na regulação de muitas vias biológicas fundamentais e em várias funções celulares,¹⁵ e podem assim induzir condições patológicas e normais em vários sistemas biológicos.¹⁴ Podem ser encontrados em animais, plantas e alguns vírus, atuam no silenciamento do RNA e regulam a expressão gênica na pós-transcrição.¹⁶

Geralmente, os microRNAs são encontrados no meio intracelular, mas também podem estar no meio extracelular, como microRNAs circulantes.¹⁷ Os microRNAs reduzem a expressão de genes alvo, acarretando mudanças na proliferação celular, apoptose e diferenciação durante a evolução de mamíferos.¹⁸ Eles silenciam os genes-alvo ligando-se a 3'UTR durante a transcrição e reprimem o RNA mensageiro-alvo ou promovem a degradação do RNA mensageiro pela clivagem.¹⁹ Uma característica interessante dos microRNAs é que são heterogêneos, ou seja, podem se ligar a diversos RNAs mensageiros, promovendo o silenciamento de diversos genes simultaneamente.²⁰

Pequenas alterações nos níveis de microRNAs podem acarretar importantes efeitos celulares. Além disso, mudanças na expressão de microRNAs podem ser observadas no desenvolvimento de diversas doenças humanas.¹⁴ Um estudo recente investigou o efeito da cirurgia bariátrica nos níveis de expressão de microRNAs séricos em pacientes com DM2. Os níveis de expressão de microRNA29a-3p, microRNA122-5p, microRNA124-3p e microRNA320a, os quais estão associados ao DM2, reduziram após a cirurgia bariátrica. Portanto, houve alteração no perfil de expressão de microRNAs após a

cirurgia bariátrica quanto à promoção da secreção de insulina induzida pela glicose; diminuição da resistência à insulina; e proteção da função das células beta.²¹ Esses resultados sugerem que a alteração no perfil de expressão dos microRNAs que ocorre na obesidade pode estar relacionada ao desenvolvimento do DM2.

Alguns microRNAs foram encontrados nos rins e são considerados primordiais para o seu bom funcionamento. A alteração na expressão desses microRNAs pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de doenças renais, tais como DRD, doença renal aguda, nefrite lúpica, doença renal policística, dentre outras, já que exercem efeito sobre os genes que estão envolvidos na patogênese dessas doenças. Desse modo, consistem em interessantes alvos terapêuticos para o tratamento dessas doenças renais.¹⁴

Os microRNAs ainda consistem em potenciais marcadores prognósticos e preditivos de diferentes doenças renais, já que têm grande estabilidade e estão presentes em várias amostras biológicas. Portanto, é promissor o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas envolvendo os microRNAs, que poderão ser utilizadas clinicamente para diagnóstico, tratamento e prevenção de várias doenças renais.¹⁴

Os microRNAs são marcadores muito promissores para o diagnóstico precoce e monitoramento da DRD, pois são estáveis na urina e no plasma; e alguns deles são específicos para a DRD. Além disso, a urina e o soro de pacientes com DRD têm sedimentos com microRNAs, os quais podem se correlacionar com fases específicas da doença renal, fibrose e redução da função renal. A presença de exossomos na urina é uma excelente ferramenta para análise do perfil de microRNAs em doenças renais, já que muitos têm origem nas células renais.¹⁵

Portanto, os microRNAs estão ganhando força como biomarcadores renais, representando atualmente boa perspectiva para o futuro clínico da DRD, podendo complementar a determinação da TFG e da albuminúria para o diagnóstico e monitoramento da doença.²²

UTILIDADE PROMISSORA DOS MICRORNAs NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

MicroRNAs são estáveis e podem ser detectados em fluidos humanos. A detecção de perfis de microRNAs em amostras biológicas é importante na pesquisa clínica para o desenvolvimento de biomarcadores de diagnóstico da DRD, visto que o diagnóstico precoce da DRD pode evitar a progressão da insuficiência renal e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.¹⁵

Em um estudo recente, realizado por AlKafaji,²³ verificou-se a associação entre a expressão do microRNA-126

com o DM2 e a DRD. Foram avaliados 52 pacientes com DM2 e albuminúria normal, 50 pacientes com DM2 e albuminúria aumentada (sendo 29 com albuminúria moderadamente aumentada e 21 com albuminúria intensamente aumentada) e 50 indivíduos saudáveis e não diabéticos. Foi observado que os níveis de expressão do microRNA-126 estavam significativamente menores nos pacientes com DM2 e ainda menores nos pacientes com DRD quando comparados aos de indivíduos do grupo controle. Os níveis do microRNA-126 também foram correlacionados com o grau de albuminúria, sendo que a expressão deste microRNA foi significativamente menor nos pacientes com albuminúria moderadamente aumentada e ainda menor naqueles com albuminúria intensamente aumentada em relação à dos pacientes com DM2 e albuminúria normal. Os níveis do microRNA-126 se correlacionaram negativamente com a albuminúria e positivamente com a TFG. Portanto, esses achados indicam que a redução da expressão do microRNA-126 circulante pode estar relacionada ao desenvolvimento de DRD em pacientes com DM2, sugerindo que esse microRNA possa ter papel nefroprotetor, além de consistir em um biomarcador promissor para o diagnóstico e o monitoramento da DRD.

Em um estudo longitudinal realizado por Argyropoulos,²⁴ foram estudados perfis de microRNAs na urina de pacientes com DM1 e DRD. O estudo procedeu-se com 40 pacientes com DM1, os quais foram acompanhados durante 20 anos, sendo: 10 sem DRD, 10 com albuminúria intensamente aumentada, 10 com albuminúria moderadamente aumentada intermitente e 10 com albuminúria moderadamente aumentada persistente. No início do estudo, os pacientes com albuminúria moderadamente aumentada persistente apresentaram níveis reduzidos de microRNA-323b-5p e aumentados de microRNA-122-5p e microRNA-429, em comparação aos daqueles com albuminúria moderadamente aumentada intermitente. O surgimento de albuminúria moderadamente aumentada foi associado à diminuição dos níveis do microRNA-323b-5p e elevação dos níveis do microRNA-429. Nove microRNAs (microRNA-619; microRNA-486-3p; microRNA-335-5p; microRNA-552; microRNA-1912; microRNA-1224-3p; microRNA-424-5p; microRNA-141-3p; microRNA-29b-1-5p) tiveram expressão aumentada na urina dos pacientes que desenvolveram albuminúria intensamente aumentada, enquanto que um microRNA (microRNA-221-3p) apresentou expressão reduzida. Portanto, esse estudo demonstrou que perfis urinários de microRNAs divergem nos diferentes estágios da DRD, consistindo em marcadores úteis para o diagnóstico e a estratificação do risco da DRD em pacientes com DM1.

Em outro estudo longitudinal mais recente de Argyropoulos,²⁵ foi avaliada a expressão de 723 microRNAs na urina de 27 pacientes com DM1 e albuminúria normal, dos quais 10 não desenvolveram DRD e 17 desenvolveram albuminúria moderadamente aumentada. Dezoito microRNAs foram significativamente associados a posterior desenvolvimento de albuminúria moderadamente aumentada, indicando que essa alteração no perfil de microRNAs possa ser útil para a predição do desenvolvimento da DRD e para o diagnóstico precoce da doença. Por outro lado, microRNA-10, microRNA-23, microRNA-30 e microRNA-200 estavam entre os microRNAs com maior expressão na urina do grupo que não desenvolveu a DRD, indicando um possível papel nefroprotetor desses microRNAs.

A expressão de microRNAs em exossomos na urina foi avaliada em um estudo realizado por Barutta²⁶ em 12 pacientes com DM1 e albuminúria normal e em 12 pacientes com DM1 e albuminúria moderadamente aumentada. Foram observados maiores níveis do microRNA-130a e do microRNA-145, e menores níveis do microRNA-155 e do microRNA-424 nos exossomos urinários dos pacientes com albuminúria moderadamente aumentada em comparação com aqueles com albuminúria normal. Essa alteração no conteúdo de microRNAs exossomais urinários nos pacientes com DM1 e DRD sugere que possa consistir em biomarcadores da DRD.

Os níveis séricos de 377 microRNAs foram avaliados por Barutta²⁷ em um estudo transversal que incluiu 455 pacientes portadores de DM1, dos quais 312 tinham uma ou mais complicações do DM e 143 não tinham nenhuma evidência de complicação do DM. Foi observada uma alteração na expressão de 25 microRNAs nos pacientes que apresentavam uma ou mais complicações do DM. Dentre esses microRNAs, o microRNA-126 foi escolhido para ser avaliado por qRT-PCR, sendo verificado que os níveis desse microRNA estavam significativamente menores nos pacientes com albuminúria aumentada (n = 179) em comparação aos do grupo controle, sugerindo um efeito benéfico desse microRNA para os rins em pacientes com DM1 e uma potencial utilidade clínica da dosagem desse microRNA para o diagnóstico da DRD.

Em um estudo longitudinal, a expressão de 13 microRNAs foi avaliada antes e após o transplante de pâncreas e rins em 14 pacientes com DM1 que apresentavam DRD. Foi observado que a expressão dos microRNAs normalizou após o transplante, indicando que possam apresentar efeito patogênico na DRD, além de consistirem em biomarcadores dessa complicação do DM. Nesse mesmo estudo, também foi realizada uma análise transversal, na qual o grupo

de pacientes com DM1 e TFG < 30 mL/min (n = 21) foi comparado com o grupo de pacientes com DM1 e TFG ≥ 30 mL/min (n = 15). Os pacientes com TFG < 30 mL/min apresentaram maior expressão do microRNA181a e do microRNA-326 e menor expressão do microRNA-126 e do microRNA-574-3p em comparação à dos pacientes com TFG ≥ 30 mL/min, demonstrando que há uma alteração na expressão desses microRNAs nos estágios mais avançados da DRD, o que sugere uma utilidade clínica desses microRNAs para o monitoramento da progressão da DRD.²⁸

Wang et al.²⁹ avaliaram os níveis de expressão de microRNAs em amostras de soro de 184 pacientes com DM2, sendo 92 com complicações microvasculares e 92 sem complicações, com idade e gênero similares. Cinco microRNAs foram significativamente mais expressos nos pacientes com DM2 que tinham complicações microvasculares em comparação com aqueles sem complicações. Esses cinco microRNAs ainda apresentaram uma correlação positiva com os níveis séricos de glicose e de triglicérides e uma correlação negativa com os níveis séricos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (cHDL). Esses dados sugerem que a regulação positiva desses cinco microRNAs em pacientes com DM2 pode estar envolvida na patogênese do DM2 e em complicações microvasculares diabéticas.

El-Samahy et al.³⁰ avaliaram o microRNA-377 e o microRNA-216a como biomarcadores de DRD e do risco de aterosclerose em crianças com DM1 comparados com os do grupo controle. Os resultados mostraram que os níveis do microRNA-377 na urina estavam significativamente maiores, enquanto que os níveis do microRNA-216a estavam significativamente menores nos pacientes com albuminúria aumentada (n = 24) em comparação aos dos pacientes com albuminúria normal (n = 26). A precisão do microRNA-377 urinário na detecção de albuminúria moderadamente aumentada entre os pacientes com DM1 revelou 92% de sensibilidade e 85% de especificidade, sendo que, para o microRNA-216a, a sensibilidade foi de 91,3% e a especificidade, de 84,1%. Correlações positivas significativas foram encontradas entre o microRNA-377 urinário e HbA1c, RAC e espessura da camada íntima das carótidas, enquanto o microRNA-216a urinário foi negativamente correlacionado com essas variáveis. Portanto, o microRNA-377 e o microRNA-216a urinários podem ser considerados biomarcadores precoces da nefropatia e do processo aterosclerótico subclínico no DM1.

Os principais resultados desses estudos que avaliaram a utilidade dos microRNAs no diagnóstico e monitoramento da DRD estão resumidos na Tabela 1. Os microRNAs com menor ou maior expressão na DRD

TABELA 1 ESTUDOS QUE AVALIARAM A UTILIDADE DOS MICRORNAs NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Autor/Ano	Classificação dos pacientes	Tipo de amostra	Desenho do estudo	Resultado
Al Kafaji <i>et al.</i> , 2016 ²³	52 com DM2 e albuminúria normal 29 com DM2 e albuminúria moderadamente aumentada 21 com DM2 e albuminúria intensamente aumentada	Soro	Transversal	A expressão do microRNA-126 foi menor nos pacientes com albuminúria moderadamente aumentada e ainda menor naqueles com albuminúria intensamente aumentada em relação à dos pacientes com albuminúria normal.
Argyropoulos <i>et al.</i> , 2013 ²⁴	10 com DM1 sem DRD 10 com DM1 e albuminúria intensamente aumentada 10 com DM1 e albuminúria moderadamente aumentada intermitente 10 com DM1 e albuminúria moderadamente aumentada persistente	Urina	Longitudinal	Os níveis do microRNA-323b-5p diminuíram e os níveis do microRNA-429 aumentaram nos pacientes que desenvolveram albuminúria moderadamente aumentada, enquanto que os níveis do microRNA-619; microRNA-486-3p; microRNA-335-5p; microRNA-552; microRNA-1912; microRNA-1224-3p; microRNA-424-5p; microRNA-141-3p; microRNA-29b-1-5p aumentaram e os níveis do microRNA-221-3p diminuíram nos pacientes que desenvolveram albuminúria intensamente aumentada.
Argyropoulos <i>et al.</i> , 2015 ²⁵	27 com DM1 e albuminúria normal (10 não desenvolveram DRD e 17 desenvolveram albuminúria moderadamente aumentada)	Urina	Longitudinal	Uma maior expressão dos microRNA-495; microRNA-548o-3p; microRNA-7a-5p; microRNA-1247-5p; microRNA-767-3p; microRNA-122-5p; microRNA-645; microRNA-199a-5p; microRNA-7b-3p; microRNA-30a-5p; microRNA-17-5p; microRNA-126-3p; microRNA-548c-3p; microRNA-665; microRNA-640; microRNA-302a-3p; microRNA-616-5p; microRNA-770-5p foi associada com o desenvolvimento de albuminúria moderadamente aumentada, enquanto que uma expressão dos microRNA-10; microRNA-23; microRNA-30; microRNA-200 foi associada com o não desenvolvimento da DRD.
Barutta <i>et al.</i> , 2013 ²⁶	12 com DM1 e albuminúria normal 12 com DM1 e albuminúria moderadamente aumentada	Urina	Transversal	A expressão dos microRNA-130a e microRNA-145 foi maior e dos microRNA-155 e microRNA-424 foi menor nos pacientes com albuminúria moderadamente aumentada em comparação à daqueles com albuminúria normal.

CONTINUAÇÃO TABELA 1.

Barutta <i>et al.</i> , 2016 ²⁷	179 com DM1 e albuminúria aumentada 143 com DM1 sem DRD	Soro	Transversal	Os níveis do microRNA-126 estavam menores nos pacientes com albuminúria aumentada em comparação aos do grupo controle.
Bijkerk <i>et al.</i> , 2015 ²⁸	21 com DM1 e TFG < 30 mL/min 15 com DM1 e TFG ≥ 30 mL/min	Soro	Transversal	Os níveis dos microRNA181a e microRNA-326 estavam maiores e dos microRNA-126 e microRNA-574-3p estavam menores nos pacientes com TFG < 30 mL/min em comparação aos dos pacientes com TFG ≥ 30 mL/min.
Wang <i>et al.</i> , 2016 ²⁹	92 com DM2 e complicações microvasculares 92 com DM2 sem complicações	Soro	Transversal	Os níveis dos microRNA-661; microRNA-571; microRNA-770-5p; microRNA-892b; microRNA-1303 estavam maiores nos pacientes com complicações microvasculares em comparação aos daqueles sem complicações.
El-Samahy <i>et al.</i> , 2018 ³⁰	26 com DM1 e albuminúria normal 24 com DM1 e albuminúria aumentada	Urina	Transversal	Os níveis do microRNA-377 estavam maiores e os níveis do microRNA-216a estavam menores nos pacientes com albuminúria aumentada em comparação aos dos pacientes com albuminúria normal.

DM1 = diabetes *mellitus* tipo 1; DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2; DRD = doença renal do diabetes; TFG = taxa de filtração glomerular.

TABLE 2 MICRORNAs COM MENOR OU MAIOR EXPRESSÃO NA DOENÇA RENAL DO DIABETES

MicroRNAs com menor expressão	Referência
microRNA-126	Al Kafaji <i>et al.</i> , 2016 ²³
microRNA-221-3p; microRNA-323b-5p	Argyropoulos <i>et al.</i> , 2013 ²⁴
microRNA-10; microRNA-23; microRNA-30; microRNA-200	Argyropoulos <i>et al.</i> , 2015 ²⁵
microRNA-155; microRNA-424	Barutta <i>et al.</i> , 2013 ²⁶
microRNA-126	Barutta <i>et al.</i> , 2016 ²⁷
microRNA-126; microRNA-574-3p	Bijkerk <i>et al.</i> , 2015 ²⁸
microRNA-216a	El-Samahy <i>et al.</i> , 2018 ³⁰
MicroRNAs com maior expressão	Referência
microRNA-29b-1-5p; microRNA-141-3p; microRNA-335-5p; microRNA-424-5p; microRNA-429; microRNA-486-3p; microRNA-552; microRNA-619; microRNA-1224-3p; microRNA-1912	Argyropoulos <i>et al.</i> , 2013 ²⁴
microRNA-7a-5p; microRNA-7b-3p; microRNA-17-5p; microRNA-30a-5p; microRNA-122-5p; microRNA-126-3p; microRNA-199a-5p; microRNA-302a-3p; microRNA-495; microRNA-548c-3p; microRNA-548o-3p; microRNA-616-5p; microRNA-640; microRNA-645; microRNA-665; microRNA-767-3p; microRNA-770-5p; microRNA-1247-5p	Argyropoulos <i>et al.</i> , 2015 ²⁵
microRNA-130a; microRNA-145	Barutta <i>et al.</i> , 2013 ²⁶
microRNA181a; microRNA-326	Bijkerk <i>et al.</i> , 2015 ²⁸
microRNA-571; microRNA-661; microRNA-770-5p; microRNA-892b; microRNA-1303	Wang <i>et al.</i> , 2016 ²⁹
microRNA-377	El-Samahy <i>et al.</i> , 2018 ³⁰

nesses estudos estão apresentados na Tabela 2. Os microRNAs cuja expressão se encontrou elevada ou reduzida na DRD variaram amplamente entre os estudos. O microRNA-126 foi o único que apresentou expressão reduzida na DRD sistematicamente em três estudos. Uma meta-análise³¹ também verificou que o microRNA-126 apresenta expressão significativamente reduzida no soro de pacientes com DRD, enquanto que o microRNA-770 apresenta expressão significativamente aumentada.

Em uma revisão da literatura, Yang et al.³² observaram a partir da análise de diferentes estudos que microRNA-377, microRNA-192, microRNA-216/217 e microRNA-144 estão aumentados nos fluidos corporais de pacientes com DRD, enquanto que microRNA-21 e microRNA-375 estão diminuídos. Eles também verificaram que, embora tenham sido observadas diferenças significativas na excreção urinária dos microRNAs na DRD, geralmente não há correlação com seus níveis séricos, indicando que a dosagem de microRNAs na urina é mais interessante do que a dosagem no soro para auxiliar no diagnóstico da DRD.

Uma revisão sistemática³³ verificou que os microRNA-21-5p, microRNA-29a-3p, microRNA-126-3p, microRNA-192-5p, microRNA-214-3p e microRNA-342-3p estão envolvidos na patogênese da DRD, consistindo em potenciais biomarcadores dessa patologia. Uma meta-análise³⁴ demonstrou que os microRNA-21-5p, microRNA-146a-5p e microRNA-10a-5p apresentam maior expressão, enquanto que os microRNA-25-3p e microRNA-26a-5p apresentam menor expressão na DRD. Outra meta-análise³⁵ ainda observou que os microRNA-142-3p, microRNA-223-3p, microRNA-21-5p, microRNA-142-5p e microRNA-214-3p são mais expressos, enquanto que os microRNA-29c-3p e microRNA-200a-3p são menos expressos na fibrose renal.

MICRORNAs COMO ALVOS TERAPÊUTICOS NA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Um estudo realizado por Kang e Xu³⁶ verificou que o atrasentan, um antagonista seletivo do receptor de endotelina A, é um fármaco promissor para o tratamento da DRD. Observou-se que o atrasentan diminuiu a expressão do microRNA-199b-5p, o que resultou em elevação de *klotho*, uma proteína transmembranar antienvhecimento que propicia controle da sensibilidade do organismo à insulina. A elevação de *klotho* sérico, mediada pelo microRNA-199b-5p, consiste em um possível mecanismo pelo qual o atrasentan previne lesões tubulares renais na DRD.

Agentes bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona são úteis na redução da pressão intraglomerular e da hiperfiltração e são conhecidos também por reduzir a proteinúria tanto no DM1 quanto no DM2.³⁷ Em um estudo conduzido por Zhu,³⁸ verificou-se que o losartan promoveu inibição da expressão do microRNA-503 e do microRNA-181d nos glomérulos dos ratos, o que resultou em melhora da DRD, sendo perceptível a melhora da albuminúria e das lesões patológicas renais dos ratos. Portanto, os resultados desse estudo indicam que o efeito nefroprotetor do losartan envolve o aumento da expressão de alguns microRNAs, os quais consistem em importantes alvos terapêuticos para o tratamento da DRD.

Bai³⁹ e colaboradores demonstraram que os níveis do microRNA-130b estão significativamente reduzidos nos pacientes com DRD e que estes apresentam uma correlação negativa com a creatinina sérica, β_2 -microglobulina e proteinúria. Foi também verificado que a inibição do microRNA-130b aumentou a expressão de *Snail* em cultura de células expostas a altas concentrações de glicose. O aumento da expressão de *Snail* está associado ao aumento da expressão de colágeno IV, que pode contribuir para a fibrose túbulo intersticial na DRD. Portanto, o microRNA-130b é um alvo bastante promissor para o tratamento da DRD.

Vários estudos demonstraram uma associação entre microRNAs e marcadores inflamatórios na DRD, alguns estão citados abaixo. Guo et al.⁴⁰ observaram que o microRNA-29 estimula a expressão de interleucina 6 (IL6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) nos glomérulos de ratos. Shao et al.⁴¹ verificaram que o microRNA-217 estimula a produção do fator de crescimento transformante beta (TGF β), endotelina e fibronectina nas células mesangiais glomerulares de ratos, resultando em fibrose renal. O microRNA-192 também foi associado ao aumento da expressão de TGF β ,⁴² enquanto que o microRNA-26a, o microRNA-30c e o microRNA-93 foram associados à menor expressão de TGF β ^{2,43} nas células mesangiais de ratos, promovendo redução da fibrose renal, apresentando assim efeito nefroprotetor.

Wu et al.⁴⁴ observaram que a exposição a altas concentrações de glicose aumentou a expressão do microRNA-27a em cultura de células mesangiais glomerulares de ratos diabéticos. A inibição do microRNA-27a com antagonista em camundongos resultou em menor proliferação de células mesangiais induzida por concentrações elevadas de glicose, menor expressão de genes pró-fibróticos associados à matriz extracelular e diminuição da fibrose renal e da hipertrofia

renal, indicando que os inibidores do microRNA-27a são promissores para o tratamento da DRD.

A sitagliptina, um medicamento utilizado na terapia do DM2, também tem se mostrado promissora para o tratamento da DRD, já que promoveu melhora do estresse oxidativo mediado pelo microRNA-200a em ratos com DRD.⁴⁵ Xu et al.⁴⁶ ainda verificaram que o resveratrol estimula a expressão do microRNA18a-5p nos podócitos de ratos, resultando em melhora da DRD, um indício de que a estimulação desse microRNA pode ser uma terapia promissora no tratamento da DRD.

Kolling et al.⁸ demonstraram que o microRNA-21 está entre os microRNAs mais expressos nos rins de camundongos com DRD e que a inibição desse microRNA *in vitro* e *in vivo* diminuiu a expansão da matriz mesangial, da fibrose intersticial, da infiltração de macrófagos, da perda de podócitos, da albuminúria e da expressão de moléculas inflamatórias e fibróticas. Portanto, antagonistas do microRNA-21 podem promover melhora em parâmetros estruturais e funcionais nos rins de camundongos com DRD, consistindo em fármacos promissores para o tratamento dessa complicação do diabetes.

Han et al. avaliaram o efeito do triptolide no tratamento da DRD mediado pelo microRNA-137. A expressão do microRNA-137 estava significativamente diminuída nas células expostas à hiperglicemia e nos

tecidos renais dos ratos diabéticos, mas foi estimulada pelo triptolide. O aumento da expressão do microRNA-137 exerceu efeitos semelhantes aos do triptolide, enquanto que a inibição do microRNA-137 agravou o acúmulo de proteínas na matriz extracelular. Os efeitos dependentes do microRNA-137 foram associados a um aumento da expressão de *Notch1*, que, por sua vez, inibe a expressão de proteínas na matriz extracelular, mediadoras importantes da glomerulosclerose.

O mecanismo de ação dos microRNAs que apresentam possível efeito nefroprotetor ou nefropatogênico está esquematizado nas Figuras 1 e 2, respectivamente. A estimulação da expressão dos microRNAs que possivelmente apresentam efeito nefroprotetor e a inibição da expressão daqueles que apresentam possível efeito nefropatogênico consistem em estratégias promissoras para o tratamento da DRD.

CONCLUSÕES

Vários microRNAs estão envolvidos na patogênese da DRD por meio do aumento da expressão de moléculas inflamatórias, fibróticas e do estresse oxidativo, e por isso são alvos terapêuticos promissores para o tratamento da DRD. Alguns microRNAs ainda têm papel nefroprotetor, de modo que a estimulação da

Figura 1. Mecanismo de ação dos microRNAs com possível efeito nefroprotetor. DRD = doença renal do diabetes; TGF β = fator transformante de crescimento beta.

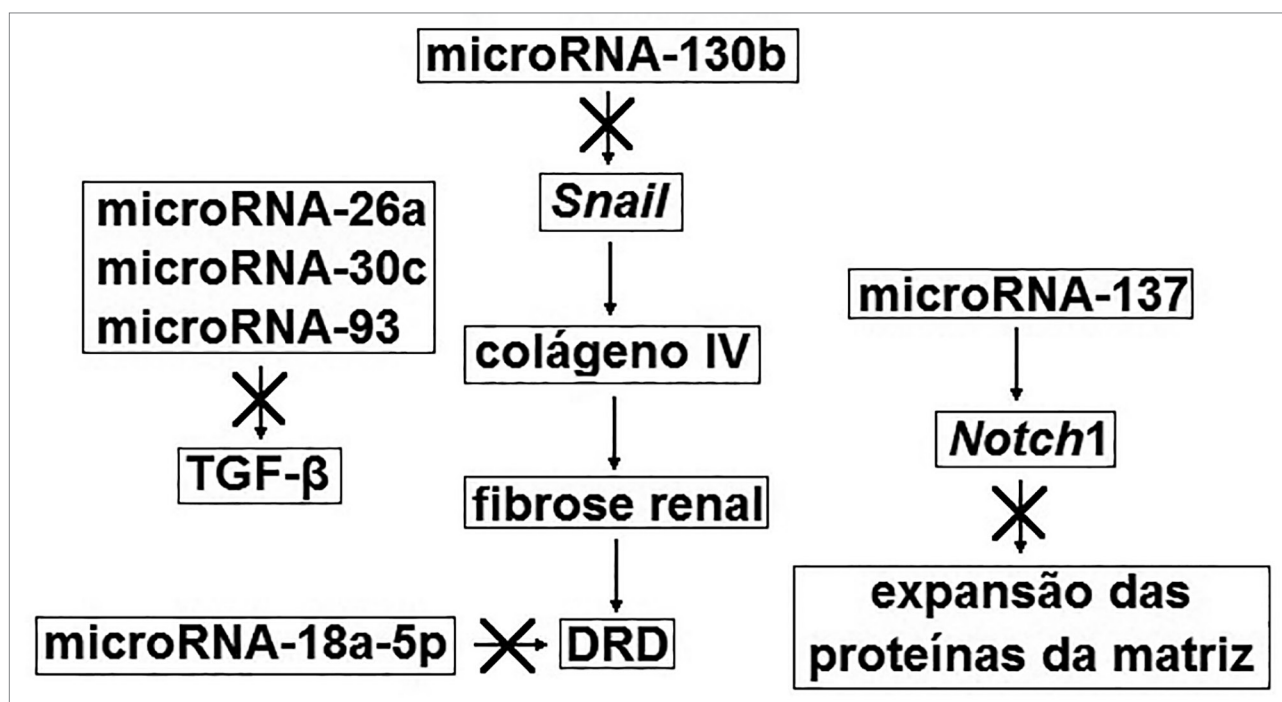
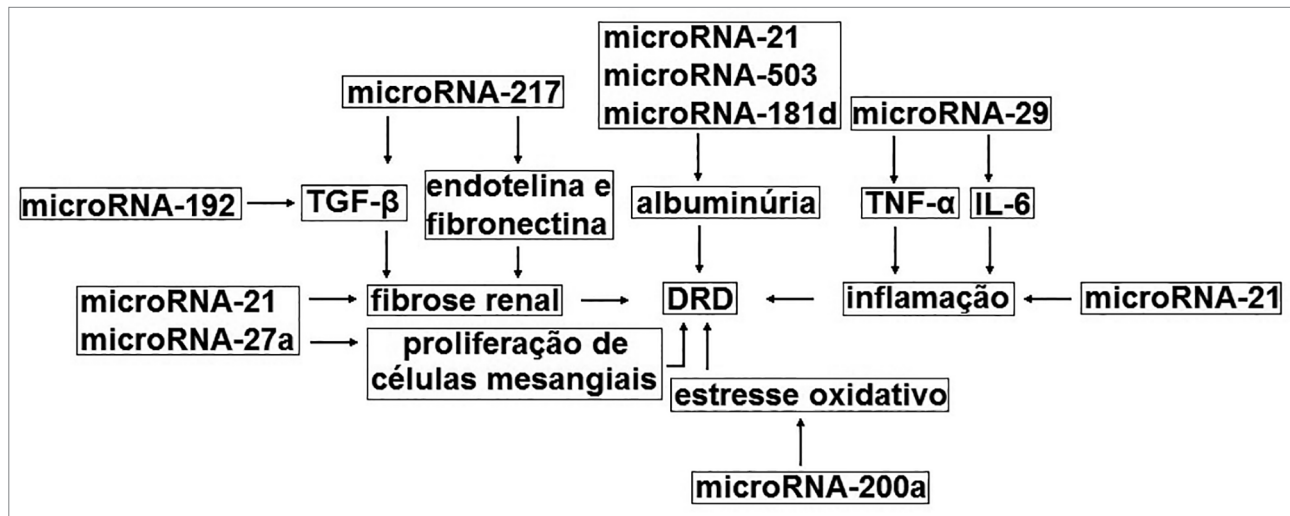


Figura 2. Mecanismo de ação dos microRNAs com possível efeito nefropatogênico. DRD = doença renal do diabetes; IL6 = interleucina 6; TGFβ = fator transformante de crescimento beta; TNFα = fator de necrose tumoral alfa.



sua expressão pode auxiliar na prevenção e na terapêutica da DRD.

Como os níveis séricos e urinários de diferentes microRNAs se alteram antes do aumento da albuminúria ou do declínio da TFG, e eles são relativamente estáveis nessas amostras biológicas, os microRNAs são biomarcadores interessantes para o diagnóstico precoce da DRD. Além disso, os níveis de alguns microRNAs se alteram com a progressão da DRD, de modo que a sua dosagem laboratorial pode ser útil para o monitoramento da evolução da DRD.

Apesar das limitações deste trabalho, é possível concluir que as perspectivas em relação aos microRNAs são muito promissoras, já que eles poderão complementar futuramente os biomarcadores já existentes no diagnóstico precoce e no monitoramento da DRD, além de ser alvos de fármacos que poderão auxiliar no tratamento da DRD.

REFERÊNCIAS

- Kato M, Arce L, Wang M, Putta S, Lanting L, Natarajan R. A microRNA circuit mediates transforming growth factor-β1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2011;80:358-68.
- Ma J, Zhang L, Hao J, Li N, Tang J, Hao L. Up-regulation of microRNA-93 inhibits TGF-β1 induced EMT and renal fibrogenesis by down-regulation of Orai1. *J Pharmacol Sci* 2018;136:218-27.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017.
- Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *Rev Bras Anal Clin* 2017;49:26-35.
- Peres LAB, Cunha Júnior AD, Schäfer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *J Bras Nefrol* 2013;35:229-36.
- Moura J, Børsheim E, Carvalho E. The Role of MicroRNAs in Diabetic Complications-Special Emphasis on Wound Healing. *Genes (Basel)* 2014;5:926-56.
- Wang G, Kwan BC, Lai FM, Chow KM, Li PK, Szeto CC. Urinary sediment miRNA levels in adult nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 2013;418:5-11.
- Kölling M, Kaucsar T, Schauerte C, Hübner A, Dettling A, Park JK, et al. Therapeutic miR21 Silencing Ameliorates Diabetic Kidney Disease in mice. *Mol Ther* 2017;25:165-80.
- Kumar M, Nath S, Prasad HK, Sharma GD, Li Y. MicroRNAs: a new ray of hope for diabetes mellitus. *Protein Cell* 2012;3:726-38.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- American Diabetes Association (ADA). Diabetes Advocacy. Sec. 14. In Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016;39:s105-s106.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Prevenção, diagnóstico e conduta terapêutica na doença renal do diabetes. Posicionamento Oficial Tripartite nº 01/2016. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2016.
- Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353:72-88.
- Bhatt K, Kato M, Natarajan R. Minireview: emerging roles of microRNAs in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F109-18.
- Kato M, Castro NE, Natarajan R. MicroRNAs: potential mediators and biomarkers of diabetic complications. *Free Radic Biol Med* 2013;64:85-94.
- Costa EBO, Pacheco C. MicroRNAs: perspectivas atuais da regulação da expressão gênica em eucariotos. *Biosaúde* 2012;14:81-93.
- Sohel MH. Extracellular/Circulating MicroRNAs: Release Mechanisms, Functions and Challenges. *Achiev Life Sci* 2016;10:175-86.
- He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:457-66.

19. Padmashree DG, Swamy NR. Molecular signaling cascade of miRNAs in causing Diabetes Nephropathy. *Bioinformation* 2013;9:401-8.
20. Novák J, Kružliak P, Bienertová-Vašků J, Slabý O, Novák M. MicroRNA-206: a Promising Theranostic Marker. *Theranostics* 2014;4:119-33.
21. Zhu Z, Yin J, Li DC, Mao ZQ. Role of microRNAs in the treatment of type 2 diabetes mellitus with Roux-en-Y gastric bypass. *Braz J Med Biol Res* 2017;50:e5817.
22. Nassirpour R, Raj D, Townsend R, Argyropoulos C. MicroRNA biomarkers in clinical renal disease: from diabetic nephropathy renal transplantation and beyond. *Food Chem Toxicol* 2016;98:73-88.
23. Al-Kafaji G, Al-Mahroos G, Al-Muhtareh HA, Skrypnyc K, Sabry MA, Ramadan AR. Decreased expression of circulating microRNA-126 in patients with type 2 diabetic nephropathy: A potential blood-based biomarker. *Exp Ther Med* 2016;12:815-22.
24. Argyropoulos C, Wang K, McClarty, Huang D, Bernardo J, Ellis D, et al. Urinary microRNA profiling in the nephropathy of type 1 diabetes. *PLoS One* 2013;8:e54662.
25. Argyropoulos C, Wang K, Bernardo J, Ellis D, Orchard T, Galas D, et al. Urinary MicroRNA Profiling Predicts the Development of Microalbuminuria in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Med* 2015;4:1498-517.
26. Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, Annaratone L, Pinach S, Grimaldi S, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013;8:e73798.
27. Barutta F, Bruno G, Matullo G, Chatuverdi N, Grimaldi S, Schalkwijk C, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol* 2017;54:133-9.
28. Bijkerk R, Duijs JM, Khairoun M, Ter Horst CJ, Van der Pol P, Mallat MJ, et al. Circulating microRNAs associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:1081-90.
29. Wang C, Wan S, Yang T, Niu D, Zhang A, Yang C, et al. Increased serum microRNAs are closely associated with the presence of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2016;6:20032.
30. El-Samahy MH, Adly AA, Elhenawy YI, Ismail EA, Pessar SA, Mowafy ME, et al. Urinary miRNA-377 and miRNA-216a as biomarkers of nephropathy and subclinical atherosclerotic risk in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2018;32:185-92.
31. Park S, Moon SR, Lee K, Park IB, Lee DH, Nam S. Urinary and Blood MicroRNA-126 and -770 are Potential Noninvasive Biomarker Candidates for Diabetic Nephropathy: a Meta-Analysis. *Cel Physiol Biochem* 2018;46:1331-40.
32. Yang Y, Xiao L, Li J, Kanwar YS, Liu F, Sun I. Urine miRNAs: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med Hypotheses* 2013;81:274-8.
33. Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, de Souza BM, Bauer AC, Crispim D. MicroRNAs and diabetic kidney disease: Systematic review and bioinformatic analysis. *Mol Cell Endocrinol* 2018;477:90-102.
34. Gholaminejad A, Abdul Tehrani H, Gholami Fesharaki M. Identification of candidate microRNA biomarkers in diabetic nephropathy: a meta-analysis of profiling studies. *J Nephrol* 2018;31:813-31.
35. Gholaminejad A, Abdul Tehrani H, Gholami Fesharaki M. Identification of candidate microRNA biomarkers in renal fibrosis: a meta-analysis of profiling studies. *Biomarkers* 2018;23:713-24.
36. Kang WL, Xu GS. Atrasentan increased the expression of klotho by mediating miR-199b-5p and prevented renal tubular injury in diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2016;6:19979.
37. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 2004;80:624-33.
38. Zhu X, Zhang C, Fan Q, Liu X, Yang G, Jiang Y, et al. Inhibiting MicroRNA-503 and MicroRNA-181d with Losartan Ameliorates Diabetic Nephropathy in KKAY Mice. *Med Sci Monit* 2016;22:3902-9.
39. Bai X, Geng J, Zhou Z, Tian J, Li X. MicroRNA-130b improves renal tubulointerstitial fibrosis via repression of Snail-induced epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2016;6:20475.
40. Guo J, Li J, Zhao J, Yang S, Wang L, Cheng G, et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin. *Sci Rep* 2017;7:2314.
41. Shao Y, Lv C, Wu C, Zhou Y, Wang Q. Mir-217 promotes inflammation and fibrosis in high glucose cultured rat glomerular mesangial cells via Sirt1/HIF-1 α signaling pathway. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:534-43.
42. Zheng Z, Guan M, Jia Y, Wang D, Pang R, Lv F, et al. The coordinated roles of miR-26a and miR-30c in regulating TGF β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2016;6:37492.
43. Wu L, Wang Q, Guo F, Ma X, Ji H, Liu F, et al. MicroRNA-27a Induces Mesangial Cell Injury by Targeting of PPAR γ , and its In Vivo Knockdown Prevents Progression of Diabetic Nephropathy. *Sci Rep* 2016;6:26072.
44. Civantos E, Bosch E, Ramirez E, Zhenyukh O, Egado J, Lorenzo O, et al. Sitagliptin ameliorates oxidative stress in experimental diabetic nephropathy by diminishing the miR-200a/Keap-1/Nrf2 antioxidant pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:207-22.
45. Xu XH, Ding DF, Yong HJ, Dong CL, You N, Ye XL, et al. Resveratrol transcriptionally regulates miRNA-18a-5p expression ameliorating diabetic nephropathy via increasing autophagy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:4952-65.
46. Han F, Wang S, Chang Y, Li C, Yang J, Han Z, et al. Triptolide prevents extracellular matrix accumulation in experimental diabetic kidney disease by targeting microRNA-137/Notch1 pathway. *J Cell Physiol* 2018;233:2225-37.