

**ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE KLOTHO (SÉRICO OU PLASMÁTICO) E
NEFROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 OU TIPO 2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS
OBSERVACIONAIS**

**ASSOCIATION BETWEEN KLOTHO LEVELS (SERUM OR PLASMA) AND
DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 1 OR TYPE 2 DIABETES:
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL
STUDIES**

Ysnara Maria Barbosa de Sousa¹, Sammla Noemí Araújo Souza Silva¹, Ana Maria Pinto
Barbosa¹, Antonione Santos Bezerra Pinto².

1. Acadêmicas do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – Afya Parnaíba; 2. Professor do curso de
Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – Afya Parnaíba.
E-mail: antonione.pinto@afya.com.br

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A nefropatia diabética constitui uma das principais complicações microvasculares do diabetes mellitus e representa importante causa de progressão da doença renal crônica. Nesse contexto, a proteína Klotho tem sido investigada como possível biomarcador relacionado à função renal, apresentando propriedades renoprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes. Entretanto, os estudos observacionais disponíveis apresentam resultados heterogêneos quanto à associação entre níveis circulantes de Klotho e doença renal diabética. Objetivou-se avaliar a associação entre níveis séricos ou plasmáticos de Klotho e a presença, gravidade ou progressão da nefropatia diabética em adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais, conduzida conforme as recomendações PRISMA 2020. Foram considerados elegíveis estudos transversais, caso-controle e coortes que avaliassem adultos com diabetes, mensurassem Klotho sérico ou plasmático e apresentassem desfechos relacionados à nefropatia diabética ou à função renal. As buscas foram realizadas nas bases disponíveis, com adaptação das fontes originalmente previstas devido à indisponibilidade institucional de acesso à Scopus e Embase. Foram utilizados termos relacionados a Klotho, diabetes mellitus e nefropatia diabética/doença renal diabética. As buscas bibliográficas identificaram 170 registros nas bases de dados, acrescidos de 2 estudos identificados por busca manual. Após duas etapas de deduplicação (Mendeley e Rayyan), 24 duplicatas foram removidas, restando 148 registros únicos para triagem. A avaliação de títulos e resumos resultou na exclusão de 142 artigos irrelevantes. Até o presente momento, 6 estudos observacionais foram selecionados para a etapa subsequente de leitura do texto completo, avaliação da qualidade metodológica e extração de dados para a meta-análise. Espera-se identificar a magnitude da associação entre Klotho e nefropatia diabética e avaliar sua relação com marcadores de função renal, contribuindo para esclarecer o potencial da Klotho como biomarcador da doença renal diabética.

Palavras-chave: Klotho; Diabetes Mellitus; Nefropatia Diabética; Biomarcadores; Doença Renal Crônica.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is one of the main microvascular complications of diabetes mellitus and represents an important cause of chronic kidney disease progression. In this context, the Klotho protein has been investigated as a potential biomarker related to renal function, exhibiting renoprotective, anti-inflammatory, and antioxidant

properties. However, available observational studies show heterogeneous results regarding the association between circulating Klotho levels and diabetic kidney disease. The objective of this study was to evaluate the association between serum or plasma Klotho levels and the presence, severity, or progression of diabetic nephropathy in adults with type 1 or type 2 diabetes mellitus. This is a systematic review with meta-analysis of observational studies, conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations. Cross-sectional, case-control, and cohort studies evaluating adults with diabetes, measuring serum or plasma Klotho, and reporting outcomes related to diabetic nephropathy or renal function were considered eligible. Literature searches were conducted in available databases, with adaptations to the originally planned sources due to institutional unavailability of access to Scopus and Embase. Terms related to Klotho, diabetes mellitus, and diabetic nephropathy/diabetic kidney disease were used. The database searches identified 170 records, with an additional 2 studies identified through manual search. Following two deduplication stages (Mendeley and Rayyan), 24 duplicates were removed, leaving 148 unique records for screening. Title and abstract screening resulted in the exclusion of 142 irrelevant articles. To date, 6 observational studies have been selected for the subsequent stages of full-text reading, methodological quality assessment, and data extraction for meta-analysis. It is expected to identify the magnitude of the association between Klotho and diabetic nephropathy and to evaluate its relationship with renal function markers, contributing to clarifying the potential of Klotho as a biomarker for diabetic kidney disease.

Keywords: Klotho Proteins; Diabetes Mellitus; Diabetic Nephropathies; Biomarkers; Renal Insufficiency, Chronic.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética constitui uma das principais complicações microvasculares do diabetes mellitus, sendo importante causa de progressão para doença renal crônica em estágio terminal.¹ Seu diagnóstico e acompanhamento dependem, sobretudo, de marcadores como a albuminúria e a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), que apresentam limitações de sensibilidade nas fases iniciais do comprometimento renal, o que reforça a necessidade de investigar novos biomarcadores capazes de refletir alterações renais de forma mais precoce.²

A proteína Klotho, originalmente descrita em estudos sobre envelhecimento,³ participa de processos relacionados ao metabolismo mineral, ao estresse oxidativo, à inflamação e à fibrose. No tecido renal, apresenta propriedades consideradas renoprotetoras, e sua redução tem sido associada a alterações da função renal, o que motiva sua investigação como biomarcador prognóstico na doença renal diabética.⁴

Apesar do crescente interesse, os resultados dos estudos clínicos e observacionais disponíveis ainda são heterogêneos. Diferenças no delineamento dos estudos, nas características das populações, no tipo de diabetes, nos métodos de mensuração da Klotho e nos critérios de definição da nefropatia dificultam a comparação direta dos achados. Uma meta-análise recente identificou associação entre Klotho sérico e desfechos clínicos em pacientes com doença renal diabética, mas também evidenciou heterogeneidade entre os estudos incluídos,⁵ enquanto outros estudos exploram vias moleculares específicas relacionadas à ação renoprotetora da Klotho.⁶

Diante dessa lacuna, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre os níveis séricos ou plasmáticos de Klotho e a presença, gravidade ou progressão da nefropatia

diabética em adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, sintetizando quantitativamente, quando possível, as evidências provenientes de estudos observacionais.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise de estudos observacionais, conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020).^{7,8} A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO, sendo a população composta por adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2; a exposição correspondente aos níveis séricos ou plasmáticos de Klotho; os comparadores incluindo diabéticos sem nefropatia ou com diferentes graus de comprometimento renal; e os desfechos abrangendo a presença, a gravidade ou a progressão da nefropatia diabética, além de marcadores de função renal.

Foram considerados elegíveis estudos observacionais originais — transversais, caso-controle e coortes prospectivas ou retrospectivas — que avaliassem adultos com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, apresentassem mensuração de Klotho sérico ou plasmático e relatassem a presença/ausência de nefropatia diabética, sua gravidade ou desfecho renal relacionado ao diabetes. Foram excluídos revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas, editoriais, cartas, comentários e resumos de congresso sem dados completos, estudos em animais ou in vitro, estudos exclusivamente pediátricos, trabalhos sem avaliação de nefropatia diabética, estudos sem grupo comparável ou sem dados utilizáveis para síntese, duplicatas e publicações com sobreposição de amostra.

A estratégia de busca foi estruturada a partir de três conceitos — Klotho, diabetes mellitus e nefropatia diabética/doença renal diabética —, combinando descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres por meio de operadores booleanos. As buscas foram planejadas para as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO; entretanto, devido à indisponibilidade institucional de acesso à Scopus e à Embase, essas fontes foram substituídas pelas bases EBSCOhost e ScienceDirect, com tentativa complementar de busca no DynaMed, mantendo-se os conceitos centrais da estratégia.

Os registros recuperados foram exportados em formato RIS e importados no gerenciador de referências Mendeley, no qual foi realizada a remoção de duplicatas. A triagem está sendo conduzida por meio da avaliação de títulos e resumos, seguida da leitura dos textos completos dos registros potencialmente elegíveis, com posterior extração padronizada dos dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Quando houver dados suficientemente

homogêneos, será conduzida meta-análise com modelo de efeitos aleatórios, complementada por análises de subgrupo e sensibilidade para investigação de fontes de heterogeneidade.

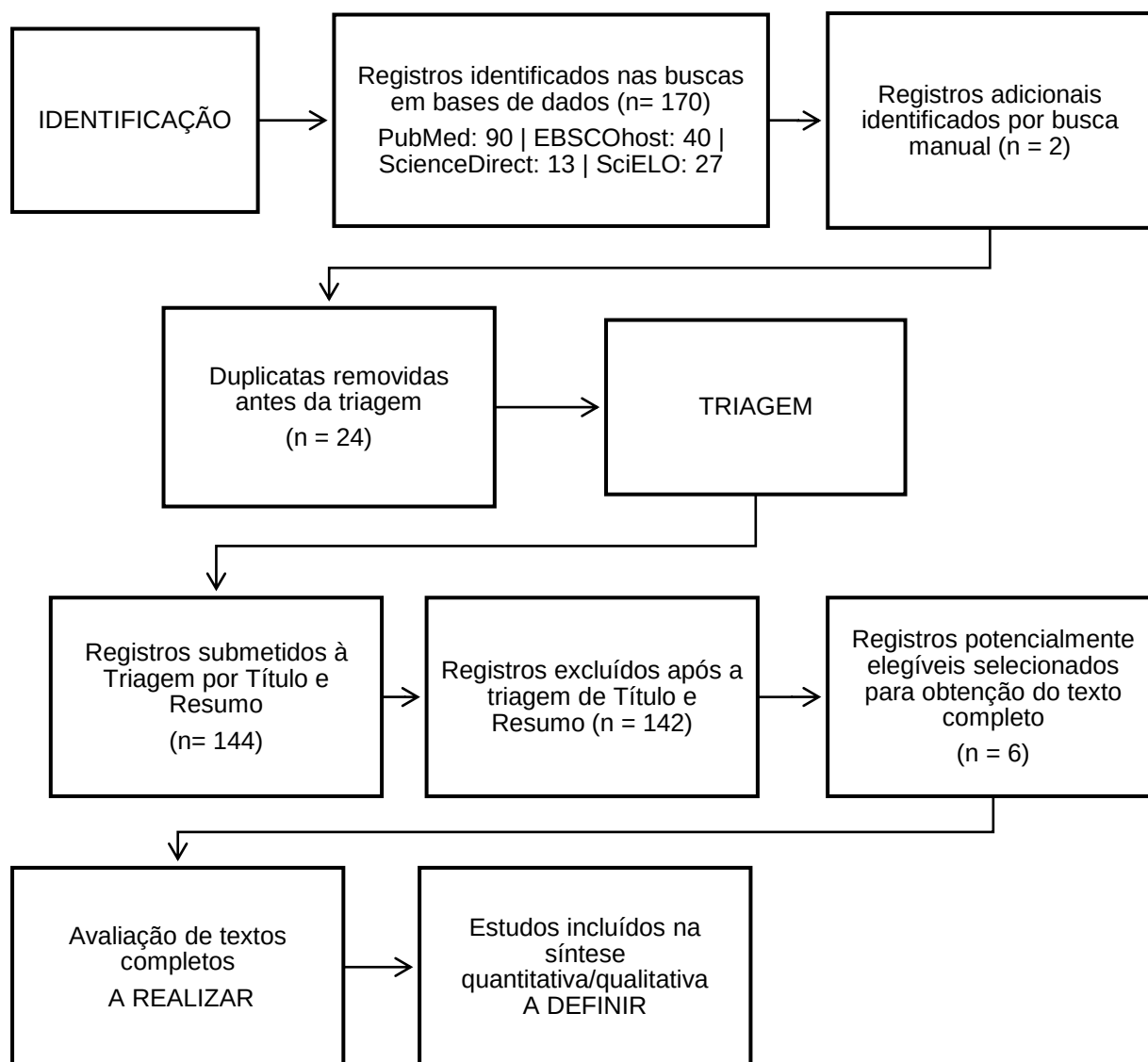
RESULTADOS

As buscas bibliográficas realizadas nas bases de dados identificaram um total de 170 registros (PubMed: 90, EBSCOhost: 40, SciELO: 27 e ScienceDirect: 13), aos quais foram adicionados 2 artigos identificados por meio de busca manual complementar. Na primeira etapa de tratamento dos dados, no gerenciador de referências Mendeley, foram identificadas e removidas 16 duplicatas. Os 154 registros remanescentes foram exportados para a plataforma Rayyan, na qual uma segunda verificação resultou na identificação e remoção de mais 8 duplicatas, totalizando 24 duplicatas excluídas. Com isso, 148 registros únicos avançaram para a etapa de triagem de títulos e resumos.

A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão nessa fase levou à exclusão de 142 trabalhos que não atendiam ao escopo do estudo. A etapa de triagem inicial foi concluída com a seleção de 6 estudos observacionais potencialmente elegíveis. O projeto encontra-se atualmente na fase de busca e leitura do texto completo desses 6 artigos, que antecede as etapas planejadas de extração de dados, avaliação do risco de viés e condução da síntese quantitativa (Figura 1).

Espera-se que a continuidade da triagem e da extração de dados permita verificar se pacientes com nefropatia diabética apresentam níveis de Klotho diferentes dos observados em diabéticos sem comprometimento renal, além de investigar a existência de um gradiente entre os níveis de Klotho e a gravidade da doença renal e sua correlação com eGFR, albuminúria, UACR e creatinina sérica. Análises de subgrupo e de sensibilidade deverão permitir investigar possíveis fontes de heterogeneidade relacionadas ao tipo de diabetes, às características das populações, à definição de nefropatia e ao método de mensuração da Klotho.

Figura 1 – Fluxograma parcial da identificação e seleção dos registros



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

CONCLUSÃO

Os resultados preliminares evidenciam o avanço das etapas iniciais da revisão sistemática, com a realização das buscas bibliográficas, a organização dos registros e a remoção de duplicatas, resultando em 148 registros únicos para a etapa de triagem. As diferenças na recuperação de registros entre as bases e a necessidade de adaptação das fontes originalmente previstas representaram desafios metodológicos, que foram superados sem comprometer a transparência do processo.

A conclusão das etapas de seleção, extração e síntese dos dados poderá esclarecer a consistência e a magnitude da associação entre Klotho e nefropatia diabética, contribuindo para o entendimento do potencial desse biomarcador na identificação e estratificação de pacientes

com maior risco de comprometimento renal, bem como para o direcionamento de futuras pesquisas clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S219-S230.
3. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1049-1058.
4. Hu MC, Moe OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(7):423-429.
5. Yu LX, Sha MY, Chen Y, Tan F, Liu X, Li S, et al. Potential application of Klotho as a prognostic biomarker for patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis of clinical studies. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023;14:20406223231213246.
6. Chen X, Tan H, Xu J, Tian Y, Yuan Q, Zuo Y, et al. Klotho-derived peptide 6 ameliorates diabetic kidney disease by targeting Wnt/ β -catenin signaling. *Kidney Int*. 2022;102(3).
7. 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.
8. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.