

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Kamila Botelho Fernandes de Souza

*AVALIAÇÃO DE CITOCINAS SÉRICAS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 COM OU
SEM COMPLICAÇÕES RENAIIS*

Uberaba
2024

Kamila Botelho Fernandes de Souza

*AValiação DE CITOCINAS SÉRICAS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 COM OU
SEM COMPLICAÇÕES RENAI*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Medicina Translacional, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Borges

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Heloisa Marcelina da Cunha Palhares

Uberaba - MG

2024

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

S715a Souza, Kamila Botelho Fernandes de
Avaliação de citocinas séricas em pacientes diabéticos tipo 1 com ou
sem complicações renais / Kamila Botelho Fernandes de Souza. -- 2024.
94 f. : graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2024
Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges
Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa Marcelina da Cunha Palhares

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. Citocinas. 3. Adipocinas. 4. Nefropatias.
5. Taxa de filtração glomerular. I. Borges, Maria de Fátima. II. Univer-
sidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.379-008.64

KAMILA BOTELHO FERNANDES DE SOUZA

**AValiação de Citocinas Séricas em Pacientes Diabéticos Tipo 1 com
ou sem Complicações Renais**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração "Medicina Translacional" (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 30 de agosto de 2024

Banca Examinadora:

Dra. Maria de Fátima Borges – Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Adriana Paula da Silva
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Universidade de Uberaba



Documento assinado eletronicamente por **MARIA DE FATIMA BORGES, Professor do Magistério Superior**, em 02/09/2024, às 21:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



Documento assinado eletronicamente por **ADRIANA PAULA DA SILVA, Técnico-Administrativo em Educação**, em 05/09/2024, às 09:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



Documento assinado eletronicamente por **ana claudia pelegrirelli, Usuário Externo**, em 11/09/2024, às 17:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1325767** e o código CRC **CCD0BF3C**.

Dedico este trabalho ao meu filho João Antônio Botelho Mateus, ao meu esposo, Weder da Silva Mateus e aos meus pais Antônio Fernandes de Souza e Idalma Rozária Bernardes Botelho, que foram essenciais nesse período: são os amores da minha vida!

"Combati o bom combate, acabei a carreira, guardei a fé"

2.Timóteo 4:7-8

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me proporcionado a oportunidade de poder realizar o sonho de fazer um trabalho como esse e ter me dado estrutura, física e psicológica para concretizá-lo.

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora Maria de Fátima Borges, sem o seu apoio tudo seria mais difícil. Muita gratidão pelo que fez por mim!

Agradeço a Dra. Heloísa Marcelina da Cunha Palhares por estar sempre me incentivando e motivando. Obrigada pela prontidão em me ajudar, pelos conselhos e pela sua personalidade forte e decidida que sempre me inspira.

Aos colaboradores deste trabalho, em especial, Chamberttan Souza Desidério do Laboratório de Imunologia, Liliane Silvano pela colaboração na estatística e pelo conhecimento e desenvolvimento de novas técnicas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFTM e a secretária Tuânia Alves, pelos esclarecimentos e disponibilidade.

Aos professores da Pós-Graduação, pela oportunidade de conhecimento durante as aulas cursadas.

À minha família amada, pelo apoio, compreensão, incentivo, paciência e amor dedicados a mim. Peço desculpas pelos momentos de ausência. Vocês são minha inspiração e me motivam a ser cada dia melhor.

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que exerce um impacto enorme na vida dos seus portadores. A Doença Renal do Diabetes (DRD) é uma das complicações relacionadas a essa patologia. Sabe-se que mecanismos inflamatórios estão relacionados à fisiopatologia nos pacientes com DRD e Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), porém os estudos em DM1 ainda são escassos. Esse estudo tem como objetivo, avaliar as concentrações séricas de citocinas inflamatórias e adipocinas e correlacioná-las com dados antropométricos, laboratoriais, de controle metabólico e lesão renal em pacientes com DM1.

Materiais e Métodos: Foram coletados dados antropométricos dos pacientes através de revisão de prontuários e coletadas amostras de sangue de 80 pacientes com DM1. Pacientes foram divididos quanto ao índice de massa corpórea (IMC), faixa etária (<10 anos, $\geq 10 < 19$ anos, ≥ 19 anos), tempo de doença (<5 anos, $\geq 5 < 10$ anos e ≥ 10 anos), alterações renais (TFGe > ou <90mL/min/1,73m²) e controle glicêmico (HbA1c <7% ou >7%) e IMC. Foram avaliadas as citocinas inflamatórias e adipocinas pelo método de ELISA, bem como exames laboratoriais gerais em cada um dos grupos citados. Foram realizadas correlações de todas as variáveis analisadas. **Resultados:** Encontrou-se elevação das concentrações de MIP-1 α associada ao declínio na TFGe em pacientes entre 5-10 anos de doença ($r=-0,522$ e $p=0,006$). Já o MIP-1 β apresentou correlação negativa com a RAC em pacientes ≥ 19 anos ($r=-0,695$ e $p=0,0001$). Quanto ao TNFR2, encontrou-se redução das suas concentrações com o aumentar da idade ($p=0,038$), possivelmente reflexo do tempo de doença. Já em relação ao TNFR1 encontrou-se correlação negativa entre a ureia, marcador de lesão renal, e TNFR1 ($r=-0,367$ e $p=0,025$). Observou-se ainda, que na medida em que a creatinina se elevava, havia redução nos valores de IL-8 ($r=-0,371$ e $p=0,024$). Houve também redução nos valores de IL-8 com aumento dos índices de ureia ($r=-0,419$ e $p=0,033$) e creatinina ($r=-0,417$ e $p=0,034$) nos pacientes ≥ 5 anos e <10 anos de doença. A leptina, apresentou aumento nos seus valores com a elevação da creatinina nos pacientes <10 anos de doença ($rS=0,486$ e $p=0,022$), enquanto que a adiponectina apresentou concentrações menores naqueles pacientes com pior controle glicêmico representado pela HbA1c ($r=-0,401$ e $p=0,019$), mas não demonstrou associação com lesão renal. Além disso, na medida em que a TFGe diminuía e RAC elevava, os valores de resistina aumentavam ($r=-0,401$ e $p=0,042$ e $r=0,546$ e $p=0,004$, respectivamente) nos pacientes entre 5-10 anos de doença. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que citocinas inflamatórias desempenham papel importante no processo inflamatório em pacientes com DM1 e na diminuição da função renal destes. Existem algumas discrepâncias nos achados

quando comparamos os pacientes com DM1 e DM2, que podem estar relacionadas às diferenças na evolução e fisiopatologia do diabetes tipo 1 e tipo 2 bem como da resposta inflamatória e das alterações de adipocinas nesses diferentes grupos de pacientes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1. Citocinas Inflamatórias. Adipocinas. Doença Renal do Diabetes. Taxa de Filtração Glomerular estimada.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) is a chronic disease that significantly impacts the lives of those affected. Diabetic kidney disease (DKD) is one of the complications associated with this condition. It is known that inflammatory mechanisms are involved in the pathophysiology of patients with DKD and type 2 diabetes (T2D), but studies on T1D remain scarce. This study aims to evaluate serum concentrations of inflammatory cytokines and adipokines and correlate them with anthropometric, laboratory, metabolic control, and kidney injury data in T1D patients. **Materials and Methods:** Anthropometric data were collected from patient records, and blood samples were taken from 80 patients with T1D. Patients were divided based on body mass index (BMI), age group (<10 years, ≥ 10 <19 years, ≥ 19 years), disease duration (<5 years, ≥ 5 <10 years, ≥ 10 years), renal alterations (eGFR > or <90mL/min/1.73m²), glycemic control (HbA1c <7% or >7%), and BMI. Inflammatory cytokines and adipokines were measured using the ELISA method, and general laboratory tests were conducted for each group. Correlations between all variables were analyzed.

Results: An increase in MIP-1 α concentrations was found to be associated with a decline in eGFR in patients with 5-10 years of disease ($r=-0.522$, $p=0.006$). MIP-1 β showed a negative correlation with ACR in patients aged ≥ 19 years ($r=-0.695$, $p=0.0001$). TNFR2 concentrations decreased with age ($p=0.038$), possibly reflecting the duration of the disease. A negative correlation was found between urea, a marker of kidney injury, and TNFR1 ($r=-0.367$, $p=0.025$). Furthermore, as creatinine levels increased, IL-8 values decreased ($r=-0.371$, $p=0.024$). Leptin levels increased with creatinine levels in patients with <10 years of disease ($r=0.486$, $p=0.022$). Adiponectin levels decreased in patients with poor glycemic control as represented by HbA1c ($r=-0.401$, $p=0.019$), but no association was found with kidney injury. Finally, as eGFR decreased and ACR increased, resistin levels rose ($r=-0.401$, $p=0.042$ and $r=0.546$, $p=0.004$, respectively) in patients with 5-10 years of disease.

Conclusion: This study demonstrated that inflammatory cytokines play a crucial role in the inflammatory processes in T1D and the decline in renal function. Some discrepancies were found when comparing T1D and T2D patients, likely due to differences in the progression and pathophysiology of T1D and T2D, as well as variations in the inflammatory response and adipokine alterations between these groups.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Inflammatory Cytokines, Adipokines, Diabetic Kidney Disease, Estimated Glomerular Filtration Rate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Concentração de MIP-1 α segundo tempo de doença na divisão dos grupos ≤ 5 anos e ≥ 5 anos	40
Figura 2 – Concentração de Adiponectina segundo tempo de doença na divisão dos grupos ≤ 5 anos e > 5 anos	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de referência dos dados laboratoriais determinados.....	31
Tabela 2 – Caracterização dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	34
Tabela 3 – Dados laboratoriais dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	35
Tabela 4 – Dados laboratoriais segundo o tempo de doença dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	36
Tabela 5 – Dados laboratoriais segundo a faixa etária dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	38
Tabela 6 – Dados das citocinas inflamatórias dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	39
Tabela 7 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas nos pacientes com DM1 segundo o tempo de doença assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	41
Tabela 8 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo faixa etária em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	43
Tabela 9 – Comparações entre as concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo os valores de referências de RAC e TFG e normais ou alterados, em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022.....	45
Tabela 10 – Comparações entre as concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo os valores de referência de ureia e creatinina normais ou alterado, em pacientes com	

DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	46
Tabela 11 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas e controle metabólico expresso em valores de HbA1c dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	47
Tabela 12 – Correlação do zIMC e IMC e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	48
Tabela 13 – Correlação da ureia por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	49
Tabela 14 – Correlação da creatinina por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	50
Tabela 15 – Correlação da TFG _e por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	51
Tabela 16 – Correlação da RAC por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	52
Tabela 17 – Correlação da HbA1c por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	53
Tabela 18 – Correlação da glicemia de jejum por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	54

Tabela 19 – Correlação da ureia por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	55
Tabela 20 – Correlação da creatinina por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	56
Tabela 21 – Correlação da TFGe por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	57
Tabela 22 – Correlação da RAC por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	58
Tabela 23 – Correlação da HbA1c por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	59
Tabela 24 – Correlação da glicemia de jejum por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA: Associação Americana de Diabetes

AGEs: *Advanced Glycated End-products*

Anti-GAD: anticorpos contra o ácido glutâmico descarboxilase

BRA: Bloqueador de Receptores da Angiotensina

CKD-622-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CPK: Proteína Quinase C

DAG: Diacilglicerol

DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DM1A: Diabetes Mellitus tipo 1 autoimune

DM1B: Diabetes Mellitus tipo 1 idiopático

DRD: Doença Renal do Diabetes

EDIC: *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

GJ: Glicemia de Jejum

HbA1c: Hemoglobina Glicada

IDF: *Internacional Diabetes Federation*

IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IgE: Imunoglobulina E

IFN- γ : Interferon- γ

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IMC: Índice de Massa Corpórea

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MBG: Membrana basal glomerular

MIP-1 α : Proteína inflamatória de macrófagos-1 α

MIP-1 β : Proteína inflamatória de macrófagos-1 β

ND: Nefropatia Diabética

NK: *Natural killer*

PAI-1: Inibidor Fibrinolítico Ativador de Plasminogênio 1

RAC: Relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

T CD4⁺: Linfócitos T Auxiliares

T CD8⁺: Linfócitos T Citotóxicos

TFG: Taxa de filtração glomerular

TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TNFR1: Receptor 1 do fator de necrose tumoral

TNFR2: Receptor 2 do fator de necrose tumoral

z-IMC: Escore do Índice de Massa Corpórea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 DIABETES TIPO 1 – DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	17
1.2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS – FIOSIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL DO DIABETES.....	19
1.3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DOENÇA RENAL DO DIABETES	22
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 LOCAL DO ESTUDO	27
4.2 POPULAÇÃO	27
4.3 CÁLCULO AMOSTRAL E AMOSTRA	28
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	28
4.6 DADOS CLÍNICOS	29
4.7 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	29
4.8 AMOSTRAS DE EXAMES GERAIS	30
4.9 AMOSTRAS DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E ADIPOCINAS.....	31
4.10 ANÁLISE DOS DADOS	32
5 RESULTADOS	33
5.1 AVALIAÇÃO DESCRITIVA.....	33
5.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS GERAIS	35
5.3 CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS E ADIPOCINAS EM PACIENTES COM DM139	
5.4 ANÁLISE DE CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS	48

6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÃO.....	66
REFERÊNCIAS	67
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	755
APÊNDICE A – TABELAS DE DADOS DOS PACIENTES COM DM1.....	777

1 INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES TIPO 1 – DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Diabetes Mellitus é uma doença caracterizada pela elevação da concentração de glicose no sangue. Pode ocorrer devido a defeitos na secreção da insulina pelo pâncreas ou na ação desse hormônio em nível tecidual. A principal função da insulina é promover a entrada de glicose para as células de modo que ela possa ser utilizada para as diversas atividades celulares. A falta da insulina ou um defeito na sua ação resulta em hiperglicemia (ELSAYED *et al.*, 2023). O diabetes mellitus (DM) tem sido considerado um conjunto de distúrbios metabólicos que compartilham a hiperglicemia como característica comum e que se diferem e são classificados conforme a etiologia (SÁ *et al.*, 2023).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), é uma das doenças crônicas mais comuns na infância, correspondendo de 5-10% dos casos de todos os tipos de diabetes. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), estima-se que cerca de 1,1 milhão de crianças e adolescentes menores de 20 anos vivam com DM1 no mundo. Sua incidência global está aumentando a uma taxa de cerca de 3% ao ano. Apesar de apresentar-se mais comumente na infância, um quarto dos casos é diagnosticado na fase adulta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019; LEVITSKY; MISRA, 2023).

O DM1 é classificado em DM1A e DM1B. Sendo o primeiro mais frequente, confirmado pela positividade de um ou mais autoanticorpos (Anti-GAD, Anti-insulina, Anti-tirosina fosfatase, Anti-transportador de zinco). O DM1B, ou idiopático, é atribuído àqueles casos nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

O DM1A decorre da destruição seletiva autoimune das células beta produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans (ATKINSON; MACLAREN, 1994). Na maioria dos casos progride ao longo de meses ou anos durante os quais o indivíduo é assintomático e apresenta valores glicêmicos dentro da normalidade. Os marcadores genéticos para DM1A estão presentes desde o nascimento, enquanto os marcadores imunológicos são detectáveis após o início do processo autoimune e os marcadores metabólicos podem ser detectados uma vez que tenha ocorrido dano suficiente às células beta, antes do início da hiperglicemia sintomática (McCULLOCH; PALMER, 1991).

O processo autoimune que leva à destruição das células beta pancreáticas é mediado pela infiltração de células T CD4⁺ e CD8⁺, assim como macrófagos, nas células pancreáticas,

resultando em insulite (JAMESON; DE GROOT, 2015). A base da fisiopatologia autoimune do DM1 compreende: predisposição genética e fatores ambientais (HIRSCH, 2022).

No que diz respeito a predisposição genética, múltiplos genes contribuem para o DM1A. Já foram descritos mais de vinte *loci* que conferem essa suscetibilidade, e os mais importantes estão localizados nos cromossomos 6, 11, 1 e 2 (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Entre os fatores ambientais destacam-se as infecções virais como as causadas pelo Coxsackie B4 que contém uma proteína F2C semelhante à enzima descarboxilase do ácido glutâmico, presente nas ilhotas de Langerhans. Devido ao mimetismo molecular com essa proteína, as células T produzem anticorpos desencadeando uma resposta imune. Outros fatores ambientais como idade materna avançada, exposição precoce ao leite de vaca e cereais parecem contribuir com o processo de autoimunidade (BALASUBRAMANYAM, 2023).

O DM1B por sua vez, apresenta deficiência absoluta de insulina, no entanto, não apresenta evidência de autoimunidade ou outra causa conhecida para a destruição das células beta, sendo denominado pela *American Diabetes Association* (ADA) como “idiopática” ou “tipo 1B”. É possível que os pacientes apresentem resposta autoimune não conhecida ou não mensurada, ou mesmo processos fisiopatológicos não autoimunes que levam à perda quase completa da função das células beta (BALASUBRAMANYAM, 2023).

A destruição das células beta pancreáticas resulta em insulinopenia que culmina nos sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como: poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Tipicamente, pacientes com DM1 apresentam-se com índice de massa corpórea (IMC) normal, tendência à cetose e necessidade da insulinoterapia como tratamento (VILAR *et al.*, 2016).

A evolução do DM1 ocorre em estágios. O estágio 1 é definido pela positividade de um ou mais anticorpos. O estágio 2, além da presença dos anticorpos, os pacientes apresentam disglycemias. E o estágio 3, em que o paciente apresenta alterações glicêmicas e sintomas de diabetes (GREENBAUM; LORD; SPEAKE, 2024).

Os critérios utilizados para o diagnóstico do DM1, são os mesmos para o DM2 e incluem: achados de glicemia ao acaso maior que 200mg/dL, associado a sintomas clássicos de diabetes (tais como: poliúria, polidipsia e perda de peso), glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dL, teste de tolerância oral à glicose maior que 209mg/dL na primeira hora e maior que 200mg/dL na segunda hora ou hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%. Ressalta-se que para confirmação diagnóstica, necessitam-se de dois exames alterados (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

Cem anos após o seu primeiro uso clínico, a insulina continua sendo o tratamento primário para o DM1, no entanto, não altera o processo autoimune subjacente. A maioria dos indivíduos não atinge as metas terapêuticas, tendo assim, maior risco de complicações a longo prazo. Surgiram alguns estudos propondo uso de medicamentos que retardam as manifestações clínicas. O Teplizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD3 humanizado, é a única terapia com aprovação regulatória nos Estados Unidos para retardar o início do DM1 clínico em indivíduos com doença pré-clínica, sendo recomendado para aqueles pacientes no estágio 2 da doença (GREENBAUM; LORD; SPEAKE, 2024), mas não se dispõe de terapia que altera a evolução/complicações do diabetes liberados para uso.

1.2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS – FIOSIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Dentre as complicações do mau controle do DM1 incluem-se a retinopatia, nefropatia, neuropatias e patologias cardiovasculares que são complicações graves que acarretam incapacidade para o paciente. O mecanismo do diabetes descompensado que leva à doença vascular não é completamente compreendido (LEVITSKY; MISRA, 2023).

As complicações crônicas do diabetes são consequência tanto da doença macrovascular (aterosclerose) quanto da doença microvascular (retinopatia, nefropatia e neuropatia). A Nefropatia Diabética (ND) clinicamente chamada de doença renal do diabetes (DRD), é a principal causa de insuficiência renal crônica e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade (SÁ *et al.*, 2023). A prevalência da DRD é de cerca de 40% em pacientes com DM1. E de 20-30% pacientes com DM 2. No entanto, a sua verdadeira incidência e prevalência não são claras, porque as biópsias renais (o padrão ouro para o diagnóstico da doença renal diabética) são raramente realizadas em pacientes com diabetes e DRC (MOTTLE; TUTTLE, 2023).

O controle glicêmico intensivo protege contra doenças microvasculares e macrovasculares no diabetes como foi demonstrada para DM1 no estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e pelo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC).

Além do controle glicêmico, utiliza-se fármacos bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como o inibidor da IECA (Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina) ou BRA (Bloqueador de Receptores da Angiotensina) em pacientes albuminúricos com DM1 e DM2. Estudo mostra que esses medicamentos reduzem o risco de

insuficiência renal terminal e de duplicação da creatinina sérica tanto em pacientes com microalbuminúria como naqueles com macroalbuminúria, embora esses agentes não tenham sido capazes de reduzir a mortalidade. Atualmente, o uso de IECA ou BRA é recomendado para todos os pacientes com perda de albumina na urina, independente dos valores pressóricos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Essas medidas retardam as complicações, mas são insuficientes para combatê-las, sugerindo a importância de se direcionar o tratamento para a fisiopatologia da doença, ao invés de tratar apenas os sintomas (INZUCCHI; LUPSA, 2024).

É caracterizada por aumento na pressão glomerular, proteinúria, declínio progressivo da função renal e aumento do risco de doenças cardiovasculares e está se tornando cada vez mais prevalente à medida que atinge proporções epidêmicas (TZIASTOUDI *et al.*, 2017).

Os rins possuem como função principal a filtração do sangue. A estrutura responsável por essa função são os glomérulos que são constituídos por um tufo de capilares constituído de células endoteliais e membrana basal glomerular. Os glomérulos são envoltos pela capsula de Bowman. Essa capsula possui dois folhetos, parietal e visceral. Entre os dois folhetos existe o espaço capsular, que recebe o líquido filtrado. Esse espaço é constituído pelas células mesangiais que dão suporte aos glomérulos. Além disso, os capilares glomerulares são revestidos pelos podócitos que contribuem para as características de permeabilidade hidráulica dos glomérulos e executam função importante na filtração de macromoléculas. O filtrado glomerular, cai posteriormente no túbulo contorcido proximal, seguido da alça de Henley, túbulo contorcido distal e enfim, túbulo coletor. Os túbulos renais têm a função de reabsorver e devolver ao sangue a água, eletrólitos e nutrientes necessários (SILVA *et al.*, 2001; HECHANOVA, 2022).

A doença renal do diabetes é complexa e heterogênea com numerosas vias etiológicas sobrepostas, como: alterações na hemodinâmica glomerular, estresse oxidativo e inflamação, fibrose intersticial e atrofia tubular (VALLON; KOMERS, 2011; MOTTTL; TUTTLE, 2023). Essas alterações levam a espessamento da membrana basal glomerular, dano endotelial, expansão mesangial e perda dos podócitos (MOTTTL; TUTTLE; BAKRIS, 2022).

As alterações hemodinâmicas ocorrem devido à elevação na concentração glicêmica, desencadeando alteração no fluxo sanguíneo e na permeabilidade vascular do glomérulo. O aumento do fluxo sanguíneo ocorre devido à diminuição de produção de óxido nítrico e aumento da sensibilidade a angiotensina II na artéria eferente, ocasionando elevação da pressão intraglomerular. Esse aumento causa disfunção das células endoteliais levando a

elevação na taxa de eliminação de albumina pelos rins. Na fase inicial, o aumento da permeabilidade é reversível, mas esse efeito contínuo da hiperglicemia sobre o glomérulo, resulta em lesões que se tornam irreversíveis (PAPADOPOULOU-MARKETOU *et al.*, 2018).

Além dos efeitos na pressão intraglomerular, a hiperglicemia causa alterações nas células chamadas de podócitos e na espessura da membrana basal glomerular (MBG) que também são importantes para o aparecimento gradual de proteinúria nestes pacientes (WHITE; BILOUS, 2004).

Os podócitos são células “semelhantes a polvos” encontradas nos glomérulos e atuam como parte do filtro renal (KOPP *et al.*, 2020). Lesões que acometem os podócitos podem levar ao desenvolvimento de proteinúria (LEMLEY *et al.*, 2002). Estudos revelam que o apagamento dos processos podocitários é encontrado nas fases de proteinúria maciça, porém, foi observado que os pacientes normoalbuminúricos ou microalbuminúricos também podem apresentar algum grau de apagamento e que a gravidade destas lesões é proporcional ao aumento da taxa de eliminação de albumina pelo rim (PERRIN *et al.*, 2006; TOYODA *et al.*, 2007).

Em relação ao estresse oxidativo, constitui-se a parte inicial da DRD, sendo ativado por diversas vias patológicas em praticamente todos os tipos de células renais. O estresse oxidativo é originado de um desbalanço entre o aumento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em detrimento da menor eficácia do sistema de defesa antioxidante devido a elevação nas concentrações glicêmicas (AMORIM, 2019).

Outros mecanismos de lesão renal consequentes à hiperglicemia é a glicosilação não-enzimática das proteínas em que são formados AGEs, *advanced glycated end-products*, que se acumulam nos tecidos e nas paredes dos vasos, além de contribuir para o aumento na deposição de matriz extracelular no mesângio favorecendo lesão renal. O excesso de glicose é convertido em sorbitol por meio da enzima aldose redutase, acumulando-se nos tecidos, sobretudo nos túbulos renais e nos glomérulos. O aumento do sorbitol pode causar lesão tecidual e depletar o meio intracelular de mioinositol, com consequente elevação do diacilglicerol (DAG). O DAG é o principal mediador celular endógeno da ativação de proteína quinase C (CPK) (SALGADO *et al.*, 2004). O aumento de CPK contribui para diversas lesões nas células renais, levando à ativação do TGF-beta e do inibidor fibrinolítico ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) resultando em aumento da deposição de fibronectina, colágeno tipo I e IV, com acúmulo de matriz extracelular e consequente hipertrofia, gloméruloesclerose e fibrose renal (AMORIM, 2019).

O diagnóstico da DRD é realizado por meio da dosagem de albumina na amostra isolada de urina e pela estimativa da taxa de filtração glomerular através de fórmulas. A preconizada pela KDIGO é a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), que leva em conta a idade, sexo e creatinina do paciente, entretanto, pode subestimar a TFG em pessoas com diabetes. A albuminúria persistente em duas ou mais ocasiões com intervalo de três a seis meses com valores 30-299mg/g é classificada como microalbuminúria. Taxas maiores que 300mg/g na amostra isolada de urina é considerado macroalbuminúria. São considerados valores normais de TGFe, os maiores de 90 (mL/min/1,73m²), valores menores estão relacionados a alterações na taxa de filtração glomerular, que são classificados desde levemente reduzida até falência renal (KIDNEY INTERNATIONAL, 2024). Estudo amostra que a proteína Mindin é um marcador precoce de lesão renal, cujo aumento na sua expressão, tem relação direta com apagamento dos processos podocitários, no entanto, ainda são pouco utilizados na prática clínica (MARTINS, 2021).

Além da contribuição dos fatores metabólicos e hemodinâmicos citados anteriormente que fazem parte da DRD, muitos estudos apontam o papel de mecanismos imunológicos e inflamatórios na sua patogênese (TZIASTOUDI *et al.*, 2017).

1.3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DOENÇA RENAL DO DIABETES

Estudos recentes têm sugerido que a DRD tem como gatilho central o processo inflamatório, resultando em fibrose renal se não controlada. Concentrações circulantes de marcadores inflamatórios foram encontradas em pacientes com DM1 e DM2, e parecem prever o início e a progressão das complicações diabéticas. Estudos demonstraram que a inibição do recrutamento de células inflamatórias para o rim representa um fator protetor na DRD (CHOW *et al.*, 2005; AWAD *et al.*, 2011; HARJUTSALO; GROOP, 2014).

Além das citocinas inflamatórias, as adipocinas (tais como: adiponectina, leptina e resistinas) são mediadores bioativos secretados pelo tecido adiposo. Têm um papel significativo na regulação do metabolismo de lipídios e de carboidratos e estão envolvidas nas respostas inflamatórias. Em contraste com o DM2, o envolvimento do tecido adiposo na inflamação sistêmica de baixo grau observada no DM1 é menos investigado (ISMAIL *et al.*, 2017). Processos inflamatórios estão implicados no aparecimento do diabetes e na progressão das complicações, sendo assim, seu melhor conhecimento é de fundamental importância (FÁTIMA *et al.*, 2016).

Dentre as citocinas inflamatórias, o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) produzido principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T, também é produzido pelas células renais mesangiais glomerulares e as células tubulares renais. Possíveis papéis do TNF- α na fisiopatologia da nefropatia incluem a estimulação da produção de matriz extracelular, a indução de apoptose das células musculares lisas vasculares por meio de vias autócrinas ou diretas, a estimulação da produção de prostaglandinas pelas células mesangiais, o que contribui para alterar o fluxo sanguíneo no rim. O TNF- α também é capaz de induzir a produção de espécies reativas do oxigênio pelas células glomerulares renais, que são bastante lesivas para os glomérulos, e podem produzir alterações da função de barreira da parede capilar glomerular (ORTIZ *et al.*, 1995; BOYLE; WEISSBERG; BENNETT, 2003; KOIKE; TAKAMURA; KANEKO, 2007; CARVALHO; DOMINGUETI, 2014).

O TNF- α exerce sua função através de dois receptores: receptor 1 do TNF (TNFR1) e o receptor 2 do TNF (TNFR2). Os receptores, TNFR1 e TNFR2, são proteínas presentes nas membranas celulares, suas formas solúveis podem ser geradas, por exemplo, através da sua clivagem enzimática por metaloproteinases inflamatórias (HAWARI *et al.*, 2004; LAINEZ *et al.*, 2004). Estudos em indivíduos com DM2 têm associado as elevadas concentrações séricas dos receptores TNFR1 e TNFR2 ao risco de doença renal terminal, como também têm demonstrado associação do aumento das concentrações séricas do TNFR1 com a redução da TFG_e (NIEWCZAS *et al.*, 2012; DOODY *et al.*, 2018).

As quimiocinas são da família de citocinas de baixo peso molecular que possuem capacidades de quimiotaxia, controle da adesão e ativação leucocitária, controle da migração e a residência das células imunes e apresentam perfil pró-inflamatório, enquanto outras são consideradas homeostáticas (PALOMINO; MARTI, 2015).

Evidências apoiam a hipótese de uma “conversa cruzada” entre diferentes quimiocinas que estão envolvidas na resposta imune reativa progressiva e potencialmente contribuem tanto para o dano pancreático inicial, quanto para progressão da doença em pacientes com DM1 (PAN *et al.*, 2022).

A IL-8 (CXCL8) é uma quimiocina e exerce efeito quimioatrativo para neutrófilos (GERARD; ROLLINS, 2001), nas células endoteliais, próximas ao sítio inflamatório, o que facilita a travessia dos leucócitos ativados pelo endotélio por meio da alteração da expressão de moléculas de adesão (NIEMIR *et al.*, 2004).

Em pacientes com DM2, nota-se aumento da IL-8 em relação ao grupo controle. Essa elevação da IL-8, também antecipou a diminuição da função renal em pacientes com DM2 (ARAÚJO, 2019).

São também representantes das quimiocinas, as proteínas inflamatórias de macrófagos-1 α (MIP-1 α /CCL3) e a proteína inflamatória de macrófagos-1 β (MIP-1 β /CCL4), que possuem a função de induzir a expressão de moléculas de adesão e moléculas coestimuladoras na superfície das células NK, células T, monócitos e macrófagos mediando quimiotaxia. Essas quimiocinas também promovem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α a partir de fibroblastos e macrófagos (LUSTER, 1998).

Nos pacientes com DM2, observa-se aumento nas concentrações de MIP-1 α e MIP-1 β , associado a piora da função renal (KONENKOV *et al.*, 2015; PERLMAN *et al.*, 2015). Estudos mostram que pacientes com DM1 apresentam valores aumentados de MIP-1 α e MIP-1 β em comparação com indivíduos saudáveis (CHATZIGEORGIOU *et al.*, 2010).

Outra quimiocina relevante é a eotaxina, que possui ação quimiotática principalmente para eosinófilos. Ela é secretada por células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e células musculares lisas (GARCIA-ZEPEDA *et al.*, 1996). O aumento tanto das concentrações urinárias, quanto das concentrações séricas de eotaxina, pode estar associado às complicações do DM2 (LIU *et al.*, 2010; ADELA *et al.*, 2019). Estudos mostraram que pacientes com DM1 apresentam níveis aumentados de eotaxina em relação a indivíduos saudáveis e que essa elevação provavelmente poderia ser um fator preditivo para a ocorrência de complicações (JAMALI *et al.*, 2013).

As adipocinas, dentre elas, adiponectina, leptina e resistina também se encontram associadas à inflamação e ao diabetes.

A adiponectina é secretada exclusivamente por adipócitos humanos (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005). Desempenha papel significativo em distúrbios metabólicos, tais como obesidade, DM2, doenças arteriais coronarianas e síndrome metabólica, por melhorar a sensibilidade insulínica e por apresentar propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas (HARA *et al.*, 2005).

Acredita-se que a ação anti-inflamatória da adiponectina esteja relacionada a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e TNF- α nos macrófagos e/ou por reduzir sua ação fagocitária (GARCIA *et al.*, 2010). Nos pacientes com DM1, encontram-se concentrações elevadas de adiponectina possivelmente devido às ações regulatórias das concentrações de glicose e insulina. Esta quando em excesso, diminui a expressão gênica de adiponectina pelos adipócitos, sugerindo que a deficiência absoluta de insulina presente em pacientes com DM1, possa contribuir com a elevação da adiponectina (IMAGAWA *et al.*, 2002).

A leptina é uma adipocina secretada principalmente por adipócitos, mas que também pode ser produzida por outras células, como os macrófagos (LONTCHI-YIMAGOU *et al.*, 2013). Exerce função no controle da ingestão alimentar, reduzindo o apetite, no entanto, pacientes obesos apresentam elevação nas concentrações de leptina, devido à resistência na sua ação em nível tecidual, possivelmente pelo mecanismo de interrupção da sinalização da cascata do receptor de leptina pelas proteínas supressoras de sinalização de citocinas (O'CONNOR; JOHNSON; FREUND, 2009; KATSIKI; MIKHAILIDIS; BANACH, 2018). A leptina possui efeitos específicos na função dos linfócitos-T, através da regulação da proliferação de células envolvidas na resposta imune inata e adquirida, aumentando a produção de linfocinas pró-inflamatórias (LORD *et al.*, 1998). Em pacientes com DM1, suas concentrações estão reduzidas, isso se deve ao fato de que a secreção da leptina está relacionada à estimulação dos adipócitos pela insulina. Assim, quando o paciente se encontra com diabetes descompensado, há concentrações plasmáticas baixas de insulina e consequentemente de leptina com aumento do apetite (SINDELAR *et al.*, 1999).

As resistinas são produzidas pelos macrófagos e monócitos e apresentam efeitos pró-inflamatórios (STEPPAN *et al.*, 2001; BOKAREWA *et al.*, 2005). A resistina induz a expressão de TNF- α e IL-6 pelo tecido adiposo e pelas células mononucleares (BOKAREWA *et al.*, 2005; NAGAEV *et al.*, 2006). A resistina encontra-se associada com a resistência insulínica e acredita-se que desempenhe papel na patogênese da obesidade, resistência insulínica e diabetes (ÍCLAL *et al.*, 2013). Recentemente foi demonstrado que pacientes com DM2 que apresentam redução da função renal e perda de proteína pela urina, apresentam concentrações de resistina elevadas, em comparação aos pacientes com DM2 e função renal normal (CEBECI *et al.*, 2019). Em relação aos pacientes com DM1, estudos mostram que a resistina se encontra elevada em pacientes com DM1 em relação ao controle. Hiperglicemia e piora do controle glicêmico no DM1 têm sido associados ao aumento da inflamação. A resistina pode ter um papel nessas vias inflamatórias, já que ela é produzida e secretada principalmente por células mononucleares no sangue periférico, e monócitos induzidos por hiperglicemia (ÍCLAL *et al.*, 2013).

O manejo do DM1 é oneroso, minucioso e exerce impacto mental e emocional tanto nos indivíduos com a doença quanto em seus familiares. Portanto, abordagens alternativas que modifiquem a história natural do DM1, como a detecção precoce de marcadores inflamatórios que participam da fisiopatologia da DRD, poderiam melhorar a qualidade de vida e os resultados em saúde destes indivíduos (GREENBAUM; LORD; SPEAKE, 2024).

2 JUSTIFICATIVA

Na fisiopatologia do DM1 existe a infiltração de células beta por células T CD4⁺ e CD8⁺ e tais linfócitos podem liberar citocinas inflamatórias que facilitam de forma variável a destruição das células beta (GREENBAUM; LORD; SPEAKE, 2024).

A nefropatia diabética é um processo multifatorial, insidioso que representa uma importante complicação para os pacientes com DM1 (MAMILLY *et al.*, 2021). Trata-se da complicação microvascular mais frequente no diabetes mellitus e acomete de 25-40% dos pacientes com DM1 (ROSSING, 2006).

Estudos em pacientes com DM2, demonstraram que TNFR1, adipocinas e quimiocinas séricas desempenham um papel importante no processo inflamatório e na perda da função renal (ARAÚJO, 2020).

Geralmente utiliza-se a microalbuminúria para rastreamento da nefropatia diabética. No entanto, evidências sugerem que alterações patológicas renais antecedem a perda de proteína na urina (LAWSON *et al.*, 1996; AFKARIAN, 2015).

Desse modo, esse estudo visa avaliar as alterações de citocinas inflamatórias e adipocinas em pacientes com DM1 de acordo com a faixa etária, tempo de doença, controle metabólico, índice de massa corpórea (IMC) e alteração/lesão renal, visto que algumas dessas alterações fazem parte da fisiopatologia do DM1 e já foram encontradas nos pacientes com DM2 e nefropatia. Caso essa associação se confirme nessa população, espera-se que, futuramente, o estudo do perfil das citocinas e das adipocinas auxiliem no diagnóstico mais precoce da nefropatia diabética, e contribua com terapêuticas mais eficazes, capazes de promover evolução mais lenta da doença, interferindo no prognóstico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as concentrações séricas de mediadores inflamatórios de pacientes com DM1 tais como, citocinas inflamatórias (IL-8, TNFR1, TNFR2, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxina) e adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) e correlacioná-las com dados antropométricos, laboratoriais de controle metabólico e lesão renal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a caracterização clínica dos pacientes com DM1 assistidos em nível ambulatorial;
- Quantificar as citocinas inflamatórias e adipocinas no soro dos pacientes. Dentre as citocinas inflamatórias encontra-se: TNFR1, TNFR2, IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β e a eotaxina. Em relação as adipocinas, avaliar concentrações de adiponectina, resistina e leptina no soro de pacientes com DM1;
- Relacionar as concentrações séricas das citocinas inflamatórias e adipocinas com a função renal, determinada pela ureia, creatinina, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a relação albumina/creatinina (RAC) na amostra isolada de urina;
- Relacionar as concentrações séricas das citocinas inflamatórias e adipocinas com dados antropométricos, tempo de doença, faixa etária e controle metabólico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, no Ambulatório de Endocrinologia dirigido ao Diabetes tipo 1. As análises das amostras foram realizadas nos laboratórios do Departamento de Imunologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil, durante o ano de 2022. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro através do parecer de número: 3.001.006, conforme Anexo A.

4.2 POPULAÇÃO

Os pacientes com DM1 foram abordados individualmente durante a consulta médica de rotina, em consultório médico no Ambulatório de diabetes do tipo 1 da disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Um total de 80 pacientes foram recrutados para este estudo.

4.3 CÁLCULO AMOSTRAL E AMOSTRA

Este estudo foi realizado em um hospital público da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pertencente ao Sistema Único de Saúde em Minas Gerais/Brasil. Este hospital atende aproximadamente 1,17 milhão de habitantes pertencentes a mais de 27 cidades da macrorregião sul do Triângulo Mineiro (RODRIGUES *et al.*, 2016). Há o registro populacional de 200 pacientes na rede elegíveis ao estudo, com DM1 atendidos anualmente. Assim, por ser uma população finita se estimou a amostragem pelo produto do tamanho da população, pelo quadrado do valor crítico associado ao nível de confiança 95%, e pela proporção esperada da característica na população multiplicada pela sua complementar. Este valor é então dividido pela soma do produto do quadrado do valor crítico associado ao nível de confiança e da proporção esperada da característica na população multiplicada pela sua complementar, com o produto do quadrado da margem de erro de 5% e do tamanho da população ($n=200$) menos um. Foi possível obter um valor total de 132 participantes. Foi realizado uma correção para o tipo de estudo, parâmetros laboratoriais, onde se espera um tamanho de efeito para as associações de pelo menos 40%, com alfa de 5% em distribuição de qui-quadrado e um poder de inferência de 80% se estimou um n para o estudo de 80 participantes.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes incluídos no estudo tinham diagnóstico de DM1 e estavam em acompanhamento médico regular. Eles foram orientados sobre a pesquisa e aqueles que concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento/assentimento.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com DM1 portadores de outras doenças crônicas tais como: doenças reumatológicas, doenças cardiológicas descompensadas, doenças inflamatórias crônicas e outros tipos de nefropatias. Paciente em diálise ou transplantado renal, também não participaram do estudo. Aqueles em vigência de doença infecciosa aguda também foram excluídos.

4.6 DADOS CLÍNICOS

Os dados clínicos foram obtidos a partir de informações dos prontuários de acompanhamento dos pacientes com DM1.

Em relação a faixa etária, os pacientes foram classificados de acordo com a Organização Mundial de Saúde da seguinte forma: como criança (menor de 10 anos), adolescentes (maiores ou iguais a 10 anos a menores que 19 anos) e adultos (os maiores ou iguais a 19 anos). O grupo de crianças constitui-se de 22 indivíduos (27,5%), o de adolescentes 37 indivíduos (46,25%), enquanto o de adultos 21 indivíduos (26,25%).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), inicia-se o rastreio da DRD após os 5 anos de doença, ou na adolescência. Dessa forma, no que se diz respeito ao tempo de doença, a estratificação foi de menores que 5 anos, maiores ou iguais a 5 anos a menores que 10 anos e maiores ou iguais a 10 anos. Trinta e quatro (42,5%) pacientes apresentaram tempo de doença menor do que 5 anos, 26 (32,5%) pacientes maiores ou iguais a 5 a 10 anos e 20 (25%) pacientes com tempo maior ou igual a 10 anos.

4.7 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Os pacientes foram classificados de acordo com z-IMC (menores de 19 anos) e IMC (maiores de 19 anos). Para cálculo do índice de massa corpórea foi realizado exame físico para obtenção de peso e altura dos pacientes. A medida do peso foi obtida por meio de balança eletrônica digital, marca Filizola®, tipo plataforma, colocada em superfície lisa, com capacidade para até 150kg e precisão de 100g. Os indivíduos estavam com roupas leves, sem sapatos, posicionados no plano vertical, no centro da balança e sem se movimentar. A medida de peso foi realizada uma única vez, considerando a precisão do equipamento.

A altura foi aferida em posição ereta, com pés unidos em paralelo, descalços, utilizando-se estadiômetro Toneli®, modelo E150A, graduado até 220cm e divisão em milímetros. A medida da altura foi realizada por três vezes seguidas, calculando-se a média dos valores para a obtenção do resultado final. Quando a diferença entre pelo menos 2 medidas excedeu 0,5cm, estas foram desprezadas e novas medidas foram aferidas.

O cálculo do IMC é obtido pela divisão do peso pela altura ao quadrado. O IMC é de fácil mensuração, confiável e fornece uma estimativa melhor da gordura corporal total em comparação com o peso corporal isoladamente (PERREAULT, 2024). Em crianças e adolescentes, empregou-se cálculo do zIMC em que basta subtrair do valor que o indivíduo

apresenta a média correspondente ao seu grupo de idade e sexo, dividindo-se depois a diferença pelo valor do desvio padrão do mesmo grupo (PHILLIPS; SHULMAN, 2023).

4.8 AMOSTRAS DE EXAMES GERAIS

Os dados laboratoriais foram obtidos através das amostras de sangue coletadas na sala de testes do Ambulatório de Endocrinologia da UFTM. As amostras foram obtidas em um período de 10 a 12 horas de jejum, em tubo estéril, respeitando as regras de assepsia.

Os exames bioquímicos foram feitos empregando o sistema de automação Cobbas-c 501 da Roche-Hitachi. Foram realizadas as seguintes dosagens bioquímicas:

- Glicemia de Jejum (GJ): empregando-se o método enzimático com hexoquinase, cujos valores de referência estão representados na Tabela 1.

- Hemoglobina (Hb): através da fotolorimetria padronizada a 546nm para a dosagem de hemoglobina.

- Hemoglobina glicada (HbA1c): utilizando-se o método de inibição turbidimétrica (TINIA) do sangue total hemolisado, com valores de referência representados na Tabela 1.

- Ureia e creatinina: dosadas empregando-se o método colorimétrico enzimático.

- Relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina: calculada a partir da concentração de albumina (mg/dL) dividida pela concentração de creatinina (mg/dL) na urina.

A taxa de filtração glomerular (TFGe) foi estimada a partir de solutos exógenos ou endógenos eliminados principalmente por filtração glomerular, como a creatinina. Através dos dados clínicos e dosagem de creatinina sérica, foi calculado a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) utilizando a equação proposta pelo estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-622-EPI) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019) sendo consideradas sem alterações as TFGe $>90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Os valores de referência dos dados laboratoriais estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores de referência dos dados laboratoriais determinados

GJ (mg/dL)	70-99		
HbA1c (%)	<7		
Ureia (mg/dL)	19-49		
RAC (mg/g)	<30		
TFGe (mL/min/1,73m ²)	G1 >90		
	G2 60-89		
	G3 30-59		
	G4 15-29		
	G5 <14		
Hemoglobina (g/dL)	Masculino	Feminino	Crianças
	13,0 a 16,5	12,0 a 15,8	10,5 a 14,0
Creatinina (mg/dL)	Masculino	Feminino	
0 - 1 ano	0,17 a 0,52	0,17 a 0,52	
2 - 4 anos	0,18 a 0,49	0,18 a 0,49	
5 - 8 anos	0,30 a 0,61	0,30 a 0,61	
9 - 11 anos	0,40 a 0,68	0,36 a 0,64	
12 - 14 anos	0,42 a 0,85	0,40 a 0,72	
15 - 18 anos	0,61 a 1,02	0,50 a 0,77	
18 - 74 anos	0,70 a 1,20	0,70 a 1,20	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: GJ (Glicemia de Jejum), HbA1c (Hemoglobina Glicada), RAC (Relação Albumina/Creatinina). TFGe (Taxa de Filtração Glomerular estimada), estágio G1 (TFG normal ou alta), estágio G2 (TFG levemente reduzida), estágio G3 (TFG moderadamente reduzida), estágio G4 (TFG muito reduzida), estágio G5 (Falência renal).

4.9 AMOSTRAS DAS CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E ADIPOCINAS

As amostras para avaliação das citocinas inflamatórias e adipocinas foram coletadas em tubo estéril, contendo gel separador, sendo centrifugadas, após 30 min de repouso, a 3.000 rpm, a 4°C, por 15 min para obtenção do soro. A seguir foram armazenadas a -80°C até análise.

As citocinas inflamatórias e adipocinas foram dosadas empregando-se kits específicos (R & D Systems®, San Diego, CA/ELK Biotechnology CO., Ltd. Denver, CO US) por meio de ensaio imunoenzimático ELISA do tipo “sanduíche” conforme protocolo especificado pelo fabricante. Em resumo, placas de ELISA de alta afinidade a proteínas (Corning-Costar) foram

recobertas com anticorpo monoclonal específico de captura (100µl) para os alvos de interesse diluídos no *coating* indicado e incubadas *overnight* por 12-16h a 4°C. Após esse procedimento, as placas foram lavadas três vezes com PBS/Tween 0,05% (Sigma®) em lavador automático de placas (ImmunoWash, BioRadlaboratories®, Hercules, CA) e bloqueadas a temperatura ambiente por 4h com 200µl de “PBS BSA 1%” (Sigma®). Em seguida, as placas foram lavadas novamente, e 100µl de amostras (soro dos pacientes) ou da curva padrão dos alvos escolhidos, em duplicata, foram colocadas para incubação *overnight* a 4°C. Após nova lavagem foram adicionados 100µl do anticorpo secundário biotilado de detecção e incubados por mais 3h a temperatura ambiente. As placas foram lavadas novamente e incubadas com uma Peroxidase conjugada à streptoavidina (1,25ng/mL) (GenzymeDiagnostics®, Cambridge) diluída em “*assay diluent*” durante 20 min a 37°C. Após três lavagens com PBS Tween, foram adicionados 100µl de reagente tetrametilbenzidina (TMB - Sigma®) para revelar a reação. A reação foi interrompida com ácido sulfúrico a 2 % e a absorbância medida em um comprimento de onda de 450nm num leitor de ELISA (EnSpire® Multimode Plate Reader, Waltham, Massachusetts, EUA). As concentrações das amostras foram estimadas por meio da comparação com uma curva padrão feita com as respectivas proteínas recombinantes, empregadas em diluição seriada específica para cada uma. Os resultados da absorbância foram analisados por regressão linear. Os níveis séricos expressos em picogramas de cada alvo por mililitro de soro.

4.10 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram organizados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel) e para análise estatística empregou-se software IBM® SPSS® Statistics 23.0. Foi aplicado o Teste de Kolmogorov-Smirnov ou Levene para avaliar o comportamento da variável quanto a normalidade e homogeneidade de variâncias, respectivamente. Foi realizada a transformação das variáveis por $\log x$ ou $\sqrt{x}$. As variáveis que apresentaram homogeneidade de variâncias

ou atenderam os pressupostos de normalidade foram comparadas pelo teste de t de Student para comparação entre 2 grupos ou ANOVA para 3 ou mais grupos, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey e, as associações entre variáveis obtidas pelo coeficiente de correlação de “r” Pearson. Quando as variâncias não apresentaram homogeneidade ou não atendidos os pressupostos de normalidade foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para comparações entre 2 grupos ou o teste de Kruskal Wallis (H) seguido de pós teste de

comparações múltiplas de Dunn entre 3 ou mais grupos e, a associação entre as variáveis foi obtida pelo “rho” de Spearman. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de 5%, $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DESCRITIVA

Foram selecionados 80 pacientes com DM1 para o estudo. Desse total de pacientes 32 (40%) pertencem ao sexo feminino e 48 (60%) masculino.

Em relação à faixa etária esses pacientes foram classificados como crianças (menores de 10 anos), adolescentes (menores ou iguais a 10 anos a 19 anos) e adultos (os maiores ou iguais a 19 anos). O grupo de crianças constituiu-se de 22 indivíduos (27,5%), o grupo de adolescente 37 indivíduos (46,25%), enquanto o grupo de adultos apresentou 21 indivíduos (26,25%).

No que se diz respeito ao tempo de doença a <5 anos, ≥ 5 anos a <10 anos e maiores ou ≥ 10 anos de doença. Trinta e quatro (42,5%) apresentam tempo de doença menor que 5 anos, 26 (32,5%) pacientes maiores ou iguais a 5 a 10 anos e 20 (25%) pacientes com tempo maior ou igual a 10 anos.

A cetoacidose diabética ao diagnóstico ocorreu em 61 (76,25%) dos pacientes, enquanto aqueles que não apresentaram cetoacidose foram 19 pacientes (23,75%). O anticorpo anti-GAD, foi positivo em 45 (56,25%) e negativo em 35 (43,75%) dos casos. As informações supracitadas estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Descrição	n	%
Sexo	Feminino	32	40,00
	Masculino	48	60,00
Faixa etária	<10 anos	22	27,50
	≥10 a 19 anos	37	46,25
	≥19 anos	21	26,25
Tempo de Doença	<5 anos	34	42,50
	≥5 <10 anos	26	32,50
	≥10 anos	20	25,00
Cetoacidose diabética	Sim	61	76,25
	Não	19	23,75
Anti-GAD	Positivo (DM1A)	45	56,25
	Negativo (DM1B)	35	43,75

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Anti-GAD (Glutamic Acid Descarboxilase – Ácido descarboxilase glutâmico), n (número de pacientes).

Em relação aos dados laboratoriais gerais, os pacientes avaliados apresentaram média de creatinina de 0,65mg/dL. Em relação a RAC e TFGe a média encontrada foi de 64,13mg/g e 133,80mL/min/1,73m² respectivamente. A média de HbA1c foi de 9,24%. Os dados laboratoriais estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados laboratoriais dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Média ± dp	Md	Mínimo	Máximo
Hemoglobina (g/dL)	14,00 ± 1,60	13,90	9,00	17,00
Ureia (mg/dL)	29,89 ± 9,84	28,00	14,00	73,60
Creatinina (mg/dL)	0,72 ± 0,27	0,65	0,35	1,89
RAC (mg/g)	64,13 ± 163,13	18,16	0,07	1064,00
TFGe (mL/min/1,73m ²)	133,80 ± 23,35	139,50	57,00	178,00
GJ (mg/dL)	208,03 ± 110,11	188,00	42,00	526,00
HbA1c (%)	9,24 ± 2,24	8,65	5,90	18,60

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: GJ, (Glicemia de Jejum), HbA1c (Hemoglobina Glicada), TFGe (Taxa de Filtração Glomerular Estimada), RAC (Relação Albumina/Creatinina), Md (Mediana), dp (Desvio Padrão).

5.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS GERAIS

Quando avaliados os dados laboratoriais em relação ao tempo de doença, observou-se valores maiores de creatinina e menores de TFGe naqueles pacientes com mais de 10 anos em comparação com os menores de 5 anos. A TFGe também foi menor nos pacientes com mais de 10 anos de doença quando comparados com a faixa entre 5-10 anos de doença.

No entanto, os outros dados, tais como: GJ, HbA1c, ureia, RAC na amostra isolada de urina e hemoglobina, não sofreram influência do tempo de doença. As características laboratoriais dos pacientes estão representadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados laboratoriais segundo o tempo de doença dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	<5 anos		≥5 <10 anos		≥10 anos		p
	n=34 (42,5%)		n=26 (32,5%)		n=20 (25%)		
	Md	(min-max)	Md	(min-max)	Md	(min-max)	H
Creatinina (mg/dL) [#]	0,6 ^a	(0,37-1,53)	0,7 ^b	(0,35-1,40)	0,8 ^c	(0,51-3,08)	0,0012
	Média	± dp	Média	± dp	Média	± dp	F
GJ (mg/dL) *	184,50	99,13	215,57	119,52	218,95	117,47	0,242
Hemoglobina (g/dL) *	13,70	1,47	14,01	1,67	14,53	1,93	0,291
HbA1c (%) *	8,88	2,33	9,62	2,34	9,46	2,69	0,135
Ureia (mg/dL) *	29,98	6,38	27,26	7,28	34,26	14,18	0,271
TFGe (mL/min/1,73m²) *	143,47 ^d	19,79	138,49 ^e	15,10	109,91 ^f	23,42	<0,0001
RAC (mg/g) *	39,88	121,19	49,37	95,12	135,25	283,80	0,271

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

c>a (p=0,0012); f<d (p<0,0001); f<e (p=0,001)

Nota: GJ, (Glicemia de Jejum), HbA1c (Hemoglobina Glicada), TFGe (Taxa de Filtração Glomerular Estimada), RAC (Relação Albumina/Creatinina), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo), DP (Desvio Padrão), p (Valor de p), [#](Kruskal-Wallis test) e ^{*}(ANOVA test).

Na avaliação dos dados laboratoriais em relação a faixa etária, também se observou valores maiores de creatinina e redução na TFGe naqueles pacientes com mais de 19 anos, quando comparados com crianças e adolescentes. As demais variáveis analisadas: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, ureia, taxa de filtração glomerular estimada, relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina e hemoglobina, não sofreram influência da faixa etária. As características laboratoriais dos pacientes analisados segundo a faixa etária estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Dados laboratoriais segundo a faixa etária dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	<10 anos n=22(28%)		≥10 <19 anos n=37(46%)		≥19 anos n=21(26%)		p
	Md	(min-max)	Md	(min-max)	Md	(min-max)	
Creatinina (mg/dL) [#]	0,59^a	(0,35-0,86)	0,63^b	(0,44-1,40)	0,85^c	(0,51-3,08)	0,0001
	Média	± dp	Média	± dp	Média	± dp	
GJ (mg/dL) [*]	184,95	84,91	215,57	119,52	218,95	117,47	0,516
Hemoglobina (g/dL) [*]	13,52	0,89	14,01	1,67	14,53	1,93	0,117
HbA1c (%) [*]	8,39	1,30	9,62	2,34	9,46	2,69	0,109
Ureia (mg/dL) [*]	30,16	7,13	27,26	7,28	34,26	14,18	0,058
TFGe (mL/min/1,73m ²) [*]	148,71^d	17,21	138,49^e	15,10	109,91^f	23,42	<0,0001
RAC (mg/g) [*]	21,07	22,63	49,37	95,12	135,25	283,80	0,085

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

c>a (p<0,0001); c>b (p=0,0003); f<d (p<0,05); f<e (p<0,0001).

Nota: GJ, (Glicemia de Jejum), HbA1c (Hemoglobina Glicada), TFGe (Taxa de Filtração Glomerular Estimada), RAC (Relação Albumina/Creatinina), n (Número de pacientes), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), #(Kruskal-Wallis test) e ^{*}(ANOVA test).

5.3 CONCENTRAÇÕES DE CITOCINAS E ADIPOCINAS EM PACIENTES COM DM1

As citocinas inflamatórias e adipocinas (Tabela 6) foram analisadas em pacientes com DM1 com intuito de avaliar sua produção no contexto de tempo de doença, faixa etária, função/lesão renal e controle metabólico.

Tabela 6 – Dados das citocinas inflamatórias dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Média ± dp	Md	Mínimo	Máximo
Eotaxina (pg/mL)	251,69 ± 113,06	226,06	53,10	620,00
MIP-1 α (pg/mL)	618,00 ± 330,01	572,05	42,70	1656,00
MIP-1 β (pg/mL)	-	0,00	0,00	759,90
TNFR1 (pg/mL)	332,91 ± 765,93	62,37	0,00	4091,00
TNFR2 (pg/mL)	7449,00 ± 10007,13	3987,67	212,10	47885,00
IL-8 (pg/mL)	98,59 ± 298,07	19,25	0,00	2351,00
Adiponectina (ng/mL)	8038,90 ± 1808,11	8267,60	1325,10	10636,00
Leptina (pg/mL)	7005,00 ± 10527,10	2564,11	0,00	53540,00
Resistina (pg/mL)	5910,00 ± 3747,49	4691,76	1351,70	26724,00

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Md (Mediana), DP (Desvio Padrão), p (Valor de p).

Dentre as citocinas inflamatórias, observou-se maiores concentrações de MIP-1 α naqueles pacientes que apresentavam >5 anos de doença (Figura 1). Observou-se ainda, redução nos valores de adiponectina nos pacientes >5 anos de doença (Figura 2). No entanto, nos pacientes estratificados em grupos <5 anos, $\geq$ 5 a maiores a <10 anos e $\geq$ 10 anos de doença, não se encontrou diferença significativa. As demais variáveis analisadas não sofreram influência do tempo de doença. As análises das citocinas em relação ao tempo de doença estão descritas na Tabela 7.

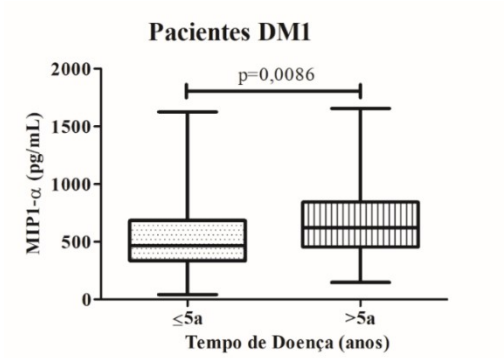


Figura 1 – Concentração de MIP-1 α segundo tempo de doença na divisão dos grupos ≤ 5 anos e ≥ 5 anos

Fonte: Da autora, 2024

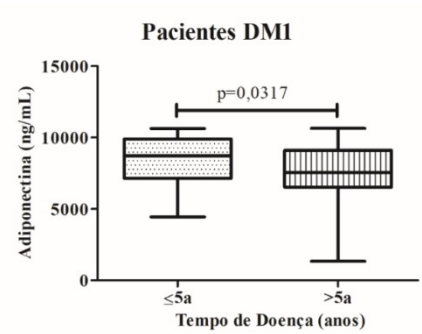


Figura 2 – Concentração de Adiponectina segundo tempo de doença na divisão dos grupos ≤ 5 anos e > 5 anos

Fonte: Da autora, 2024

Tabela 7 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas nos pacientes com DM1 segundo o tempo de doença assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	<5 anos n=34 (42,5%)	≥5 <10 anos n=26 (32,5%)	≥10 anos n=20 (25%)	p
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	
Eotaxina (pg/mL) *	243,09 ± 124,22	250,82 ± 100,59	267,47 ± 112,41	0,750
MIP-1α (pg/mL) *	544,88 ± 342,76	623,31 ± 270,51	735,09 ± 358,41	0,122
TNFR1 (pg/mL) *	257,16 ± 621,24	262,74 ± 614,06	552,92 ± 1097,65	0,453
TNFR2 (ng/mL) *	8124,52 ± 11134,22	6426,70 ± 8965,34	7627,84 ± 9644,93	0,809
IL-8 (pg/mL) *	117,50 ± 400,77	120,03 ± 250,86	38,57 ± 50,86	0,588
Leptina pg/mL) *	4867,01 ± 94,16,71	6831,84 ± 9590,04	10864,69 ± 12722,05	0,129
Resistina pg/mL) *	5490,58 ± 2925,86	5540,22 ± 2688,23	7103,67 ± 5657,81	0,903
Adiponectina pg/mL) *	8323,25 ± 1575,39	7899,23 ± 2041,39	7737,11 ± 1879,42	0,466
	Md	Md	Md	p
	Min/Max	Min/Max	Min/Max	
MIP-1β - pg/mL [#]	0,00	0,00	0,00	0,276
	0,00/759,9	0,00/757,9	0,00/757,9	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: n (Número de pacientes), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), # (Kruskal-Wallis test) e * (ANOVA test).

A análise das citocinas e adipocinas em relação a faixa etária, demonstrou redução dos valores de TNFR2 com aumento da idade. Nas demais citocinas e adipocinas não se demonstrou diferença estatística conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo faixa etária em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	<10 anos n=22 (28%)	≥10 <19 anos n=37 (46%)	≥19 anos n=21 (26%)	p
	Média ± dp	Média ± dp	Média ± dp	
Eotaxina (pg/mL) *	223,93 ± 92,88	258,68 ± 126,42	268,48 ± 106,91	0,386
MIP-1α (pg/mL) *	549,64 ± 304,20	651,66 ± 361,99	630,01 ± 299,52	0,513
TNFR1 (pg/mL) *	315,62 ± 761,21	237,93 ± 520,80	518,39 ± 1080,52	0,696
TNFR2 (ng/mL) *	12018,32^a ± 14509,21	5385,14^b ± 5730,35	6296,71^c ± 9119,94	0,038
IL-8 (pg/mL) *	48,23 ± 63,19	169,90 ± 426,60	25,70 ± 37,35	0,135
Leptina pg/mL) *	3250,63 ± 4151,41	6925,15 ± 11519,17	11078,82 ± 12159,60	0,831
Resistina pg/mL) *	4616,03 ± 2144,94	6040,69 ± 3092,83	7035,26 ± 5497,35	0,101
Adiponectina pg/mL) *	8513,51 ± 1461,94	8078,99 ± 1607,95	7471,08 ± 2329,45	0,166
	Md	Md	Md	p
	Min/Max	Min/Max	Min/Max	
MIP-1β (pg/mL) #	0,00	0,00	0,00	0,471
	0,00/759,9	0,00/757,9	0,00/757,9	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

a>b (p=0,038). Nota: n (Número de pacientes), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), #(Kruskal-Wallis test) e *(ANOVA test).

Quando comparadas as variáveis laboratoriais levando-se em conta as alterações de função/lesão renal, sendo as classificadas como normais e alteradas de acordo com os valores de corte do laboratório, não apresentaram alteração estatística significativa em relação a função/lesão renal. Conforme detalhado nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9 – Comparações entre as concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo os valores de referências de RAC e TFGe normais ou alterados, em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Descrição	RAC		TFGe	
		Média ± dp	p	Média ± dp	p
Eotaxina (pg/mL) *	Normal	250,97 113,45	0,936	255,41 115,18	0,258
	Alterado	253,14 114,42		196,04 53,63	
MIP-1 α (pg/mL) *	Normal	626,67 348,27	0,742	614,77 332,93	0,743
	Alterado	600,75 296,44		665,2 312,04	
TNFR1 (pg/mL) *	Normal	403,3 864,73	0,209	340,88 788,61	0,966
	Alterado	194,75 507,03		213,42 249,18	
TNFR2 (ng/mL) *	Normal	8698,94 11297,33	0,118	7688,42 10257,01	0,410
	Alterado	4994,08 6291,03		3850,58 3773,9	
IL-8 (pg/mL) *	Normal	74,27 160,42	0,310	104,47 307,04	0,498
	Alterado	146,32 463,59		10,38 15,46	
Adiponectina (ng/mL) *	Normal	8065,45 1667,14	0,855	8065,96 1831,89	0,607
	Alterado	7986,81 2090,59		7633,02 1505,26	
Leptina (pg/mL) *	Normal	7347,01 10985,96	0,131	7038,19 10648,22	0,434
	Alterado	6333,63 9727,96		6507,15 9526,22	
Resistina (pg/mL) *	Normal	6311,45 4204,76	0,181	5772,42 3665,14	0,205
	Alterado	5121,93 2517,49		7973,49 4813,64	
		Md Min/Max		Md Min/Max	
MIP-1 β (pg/mL) #	Normal	0,00 0,00/759,9	0,216	0,00 0,00/391,70	0,984
	Alterado	0,00 0,00/546,30		0,00 0,00/759,9	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: nN (número de pacientes normais), nA (número de pacientes alterados), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo, *Teste t, #Mann Whitney test, RAC (Relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina), TFGe (Taxa de filtração glomerular estimada).

nN RAC: 53 (66,25%), nA RAC: 27 (33,75%), nN TFGe: 75 (93,75%) e nA TFGe: 5 (6,25%).

Tabela 10 – Comparações entre as concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas segundo os valores de referência de ureia e creatinina normais ou alterado, em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Descrição	Ureia		Creatinina	
		Média ± dp	p	Média ± dp	p
Eotaxina (pg/mL)	Normal	254,11	0,842	264,79	0,058
		112,03		119,28	
	Alterado	234,82		203,20	
		124,97		69,32	
MIP-1 α (pg/mL)	Normal	617,33	0,161	616,83	0,144
		342,05		356,39	
	Alterado	622,07		621,98	
		242,91		213,40	
MIP-1 β (pg/mL)	Normal	72,09	0,128	81,39	0,864
		187,73		191,66	
	Alterado	135,93		75,18	
		225,51		201,12	
TNFR1 (pg/mL)	Normal	317,63	0,247	332,40	0,879
		752,71		754,26	
	Alterado	439,92		334,82	
		889,53		831,94	
TNFR2 (pg/mL)	Normal	7264,67	0,367	6744,47	0,116
		9363,90		9003,74	
	Alterado	8735,75		10057,84	
		14307,06		13081,75	
IL-8 (pg/mL)	Normal	106,01	0,346	112,66	0,199
		317,31		333,22	
	Alterado	46,68		46,46	
		67,11		68,89	
Adiponectina (ng/mL)	Normal	8040,62	0,924	7890,77	0,225
		1836,38		1876,47	
	Alterado	8026,88		8587,87	
		1685,99		1446,05	
Leptina (pg/mL)	Normal	6724,71 ^a	0,033	7781,81	0,367
		9960,41		11377,24	
	Alterado	8967,04 ^b		4126,24	
		14396,42		5865,67	
Resistina (pg/mL)	Normal	5729,43	0,945	5919,13	0,416
		3764,55		3903,62	
	Alterado	7173,89		5876,08	
		3548,71		3207,97	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

nN (número de pacientes normais), nA (número de pacientes alterados), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo, *Teste t, #Mann Whitney test.

nN Ureia: 70 (87,5%), nA Ureia: 10 (12,5%), nN Creatinina: 63 (78,75%) e nA Creatinina: 17 (21,25%).

A relação entre concentrações de HbA1c e alterações das citocinas e adipocinas foram avaliadas. Dividiu-se os pacientes em 2 grupos: paciente apresentando bom controle do diabetes (HbA1c <7%) e pacientes apresentando mau controle do diabetes (HbA1c >7%). Não foram encontradas alterações significativas nos níveis de citocinas e adipocinas entre os grupos com bom e mau controle. Os dados estão representados na Tabela 11.

Tabela 11 – Concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas e controle metabólico expresso em valores de HbA1c dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Descrição	HbA1c		
		Média	± dp	p
Eotaxina (pg/mL) *	≤7,0%	266,58	100,81	0,498
	>7,0%	249,81	115,03	
MIP-1α (pg/mL) *	≤7,0%	551,96	151,61	0,084
	>7,0%	626,29	345,91	
TNFR1 (pg/mL) *	≤7,0%	253,37	589,11	0,664
	>7,0%	343	788,36	
TNFR2 (ng/mL) *	≤7,0%	7400,9	7216,76	0,412
	>7,0%	7454,6	10347,25	
IL-8 (pg/mL) *	≤7,0%	149,84	344,72	0,331
	>7,0%	92,09	293,78	
Adiponectina (ng/mL) *	≤7,0%	8065	1880,12	0,681
	>7,0%	8035,6	1812,6	
Leptina (pg/mL) *	≤7,0%	4621,3	5384,85	0,106
	>7,0%	7307,2	10996,87	
Resistina (pg/mL) *	≤7,0%	5680,4	2487,93	0,686
	>7,0%	5939,1	3890,28	
		Md	Min/Max	
MIP-1β (pg/mL) #	≤7,0%	0,00	0,00/757,90	0,479
	>7,0%	0,0000	0,00/759,90	

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: HbA1c (Hemoglobina Glicada), dp (Desvio Padrão), p (Valor de p), Md (Mediana), Min-Max (Mínimo e Máximo), *Teste t, #Mann Whitney test.

n <7,0%= 9 (11,25%) e n >7,0%= 71 (88,75%).

5.4 ANÁLISE DE CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS

Foram avaliadas correlações entre concentrações de citocinas inflamatórias e adipocinas com o índice de adiposidade, sendo utilizado o zIMC para os pacientes com até 19 anos e os valores absolutos de IMC em kg/m² em pacientes maiores de 19 anos. Não se encontrou correlações significativas entre as variáveis analisadas, conforme detalhado na Tabela 12.

Tabela 12 – Correlação do zIMC e IMC e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	zIMC <10 anos		zIMC ≥10 a 19 anos		IMC ≥19 anos	
	n=22 (28%)		n=37 (37%)		n=21 (26%)	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,223	0,319	-0,189	0,263	0,217	0,344
MIP-1 α	-0,162	0,472	0,139	0,411	-0,003	0,990
MIP-1 β [#]	0,005	0,981	0,309	0,063	0,159	0,491
TNFR1	0,065	0,774	-0,098	0,563	0,098	0,673
TNFR2	0,066	0,772	-0,061	0,720	-0,001	0,995
IL-8	-0,135	0,548	-0,084	0,621	-0,383	0,086
Adiponectina	-0,273	0,219	-0,082	0,629	-0,023	0,921
Leptina	-0,026	0,909	0,121	0,476	-0,031	0,893
Resistina	-0,150	0,506	0,118	0,488	0,073	0,754

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: n (número de pacientes), Teste aplicado r de Pearson; p (Valor de p); #Coeficiente de correlação de Spearman;

Correlação da ureia segundo a faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas demonstrou que os valores de ureia apresentam associação inversa aos níveis de TNFR1 na faixa etária entre 10-19 anos (r=-0,367 e p=0,025), conforme representado na Tabela 13.

Tabela 13 – Correlação da ureia por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Ureia					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,042	0,853	-0,256	0,126	0,021	0,930
MIP-1 α	0,106	0,639	0,095	0,574	-0,170	0,462
MIP-1 β [#]	0,025	0,911	-0,245	0,144	0,311	0,170
TNFR1	-0,090	0,538	-0,367	0,025	0,207	0,367
TNFR2	0,139	0,157	0,180	0,287	-0,154	0,505
IL-8	0,313	0,780	-0,241	0,151	-0,075	0,746
Adiponectina	0,063	0,780	0,058	0,732	-0,052	0,821
Leptina	-0,415	0,055	-0,102	0,548	-0,039	0,865
Resistina	0,113	0,617	-0,202	0,230	0,210	0,362

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]Coefficiente de correlação de Spearman;

A correlação da creatinina de acordo com a faixa etária em relação às citocinas inflamatórias e adipocinas demonstrou que os valores de creatinina apresentam associação positiva com valores de leptina na faixa etária menor que 10 anos ($r=0,486$ e $p=0,022$) e correlação negativa com a IL-8 na faixa entre 10-19 anos ($r=-0,371$ e $p=0,024$). Conforme representado na Tabela 14.

Tabela 14 – Correlação da creatinina por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Creatinina					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	rS	p	rS	p	rS	p
Eotaxina	0,106	0,640	-0,095	0,577	-0,321	0,156
MIP-1 α	0,228	0,308	0,061	0,719	-0,167	0,469
MIP-1 β	0,122	0,588	0,265	0,113	0,137	0,553
TNFR1	0,230	0,304	0,136	0,422	0,150	0,517
TNFR2	-0,033	0,884	0,262	0,117	0,042	0,858
IL-8	0,075	0,740	-0,371	0,024	-0,007	0,975
Adiponectina	0,008	0,972	-0,023	0,891	-0,362	0,107
Leptina	0,486	0,022	-0,204	0,226	-0,165	0,476
Resistina	0,055	0,808	0,055	0,748	0,043	0,852

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: rS (Teste aplicado “rho” de Spearman); p (Valor de p).

Quando avaliada a correlação da TGFe de acordo com a faixa etária em relação as citocinas inflamatórias, não se encontrou associação significativa entre as variáveis, conforme demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 – Correlação da TFGe por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	TFGe					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,087	0,700	0,255	0,128	0,369	0,100
MIP-1 α	-0,290	0,191	-0,277	0,097	-0,084	0,717
MIP-1 β [#]	-0,176	0,433	-0,017	0,919	-0,051	0,825
TNFR1	-0,134	0,553	0,190	0,260	0,079	0,733
TNFR2	0,107	0,635	-0,131	0,439	-0,108	0,642
IL-8	-0,037	0,871	0,123	0,469	0,112	0,628
Adiponectina	-0,147	0,513	0,297	0,074	0,007	0,976
Leptina	-0,328	0,136	0,070	0,680	-0,002	0,992
Resistina	0,083	0,714	-0,260	0,120	-0,092	0,692

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]coeficiente de correlação de Spearman;

Observou-se correlação negativa entre RAC nos pacientes maiores de 19 anos e os valores de MIP-1 β ($r=-0,695$ e $p=0,0001$) (Tabela 16).

Tabela 16 – Correlação da RAC por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	RAC					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,178	0,427	0,007	0,966	-0,414	0,062
MIP-1 α	-0,012	0,957	0,152	0,370	-0,196	0,395
MIP-1 β [#]	0,115	0,612	0,076	0,653	-0,695	0,0001
TNFR1	0,209	0,350	-0,015	0,932	-0,279	0,222
TNFR2	-0,210	0,349	-0,103	0,544	-0,200	0,385
IL-8	-0,054	0,812	-0,160	0,926	-0,199	0,388
Adiponectina	-0,422	0,050	0,014	0,933	0,224	0,330
Leptina	-0,104	0,644	-0,130	0,443	0,148	0,523
Resistina	0,105	0,642	0,255	0,128	-0,208	0,366

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]Coeficiente de correlação de Spearman;

A correlação da HbA1c de acordo com a faixa etária em relação as citocinas inflamatórias e adipocinas, não demonstrou associação significativa entre as variáveis, conforme demonstrado na Tabela 17.

Tabela 17 – Correlação da HbA1c por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	HbA1c					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	r	p	R	p	r	p
Eotaxina	0,202	0,368	-0,175	0,301	-0,021	0,927
MIP-1 α	-0,237	0,287	0,078	0,648	-0,950	0,683
MIP-1 β [#]	0,265	0,233	0,121	0,474	0,022	0,924
TNFR1	0,211	0,347	-0,106	0,532	0,150	0,518
TNFR2	-0,060	0,792	0,008	0,963	-0,250	0,273
IL-8	-0,007	0,975	-0,166	0,327	-0,034	0,885
Adiponectina	-0,292	0,187	0,232	0,167	-0,065	0,780
Leptina	-0,127	0,573	0,097	0,568	0,160	0,489
Resistina	0,015	0,947	-0,037	0,826	0,108	0,641

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado r de Pearson; p (Valor de p); #Coeficiente de correlação de Spearman;

No entanto, na correlação da glicemia de jejum de acordo com a faixa etária em relação as citocinas inflamatórias, encontrou-se correlação positiva entre os valores de glicemia e MIP-1 α entre 10-19 anos ($r=0,362$ e $p=0,028$), conforme descrito na Tabela 18.

Tabela 18 – Correlação da glicemia de jejum por faixa etária e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Glicemia de Jejum					
	<10 Anos		≥10 <19 Anos		≥19 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,347	0,113	-0,300	0,071	-0,144	0,534
MIP-1 α	-0,162	0,470	0,362	0,028	-0,127	0,583
MIP-1 β [#]	-0,155	0,492	-0,031	0,856	0,189	0,412
TNFR1	-0,067	0,766	-0,171	0,313	0,146	0,527
TNFR2	-0,033	0,884	0,082	0,627	-0,055	0,812
IL-8	0,008	0,973	-0,180	0,285	0,092	0,690
Adiponectina	-0,401	0,065	-0,308	0,064	-0,327	0,148
Leptina	-0,056	0,805	-0,053	0,757	0,127	0,592
Resistina	0,239	0,283	0,0001	0,998	0,147	0,526

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]Coefficiente de correlação de Spearman;

Existe correlação negativa entre a IL-8 em relação a ureia de acordo com o tempo de doença de ≥ 5 <10 anos ($r=-0,419$ e $p=0,033$), conforme demonstrado na Tabela 19.

Tabela 19 – Correlação da ureia por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Ureia					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	-0,048	0,787	-0,417	0,034	0,070	0,769
MIP-1 α	-0,009	0,959	0,109	0,596	-0,100	0,675
MIP-1 β [#]	-0,151	0,395	-0,175	0,394	0,275	0,241
TNFR1	-0,107	0,548	-0,382	0,054	0,203	0,391
TNFR2	0,251	0,151	-0,036	0,861	-0,067	0,780
IL-8	-0,128	0,471	-0,419	0,033	-0,164	0,489
Adiponectina	-0,051	0,776	-0,112	0,586	0,098	0,682
Leptina	-0,099	0,577	-0,210	0,303	-0,029	0,903
Resistina	0,023	0,897	-0,307	0,127	0,200	0,397

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); #Coeficiente de correlação de Spearman;

Do mesmo modo, observa-se correlação negativa entre a IL-8 em relação a creatinina de acordo com o tempo de doença de $\geq 5 < 10$ anos ($r = -0,417$ e $p = 0,034$) e correlação positiva entre os valores de leptina e creatinina no tempo de doença < 5 anos ($r = 0,443$ e $p = 0,009$), conforme demonstrado na Tabela 20.

Tabela 20 – Correlação da creatinina por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Creatinina					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	rS	p	rS	p	rS	p
Eotaxina	0,073	0,683	-0,188	0,358	-0,230	0,330
MIP-1 α	0,011	0,950	0,193	0,345	-0,372	0,106
MIP-1 β	0,122	0,493	0,265	0,190	0,129	0,588
TNFR1	0,120	0,500	0,152	0,458	-0,078	0,743
TNFR2	-0,026	0,884	0,073	0,721	0,047	0,845
IL-8	-0,002	0,991	-0,417	0,034	-0,204	0,388
Adiponectina	0,003	0,988	-0,201	0,326	-0,275	0,240
Leptina	0,443	0,009	-0,256	0,207	-0,072	0,762
Resistina	0,120	0,498	0,129	0,530	0,036	0,881

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado “rho” de Spearman; p (Valor de p).

O MIP-1 α e resistina apresentam correlação negativa em relação a TFGe de acordo com o tempo de doença de ≥ 5 <10 anos ($r=-0,522$ e $p=0,006$), conforme representado na Tabela 21.

Tabela 21 – Correlação da TFGe por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	TFGe					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,127	0,474	0,249	0,211	0,203	0,392
MIP-1 α	-0,007	0,971	-0,522	0,006	0,102	0,670
MIP-1 β [#]	-0,083	0,642	-0,089	0,665	0,006	0,981
TNFR1	-0,102	0,568	0,183	0,372	0,157	0,508
TNFR2	0,039	0,568	0,320	0,111	-0,063	0,793
IL-8	0,013	0,941	0,174	0,396	0,299	0,200
Adiponectina	0,072	0,686	0,328	0,102	0,063	0,792
Leptina	-0,300	0,084	0,239	0,239	-0,011	0,964
Resistina	-0,048	0,789	-0,401	0,042	-0,139	0,560

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); #Coeficiente de correlação de Spearman;

Observa-se correlação positiva entre a resistina em relação a RAC de acordo com o tempo de doença de ≥ 5 <10 anos ($r=0,546$ e $p=0,004$). Houve ainda, redução nas concentrações de MIP-1 β associado a elevação da RAC, nos pacientes com mais de 10 anos de doença ($r=-0,590$ e $p=0,006$) conforme demonstrado na Tabela 22.

Tabela 22 – Correlação da RAC por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	RAC					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	0,056	0,753	-0,004	0,985	-0,398	0,083
MIP-1 α	-0,105	0,556	0,198	0,331	-0,109	0,648
MIP-1 β [#]	0,139	0,434	-0,124	0,547	-0,590	0,006
TNFR1	0,210	0,233	-0,097	0,638	-0,352	0,128
TNFR2	-0,202	0,252	-0,133	0,517	-0,180	0,448
IL-8	0,024	0,891	-0,121	0,556	-0,031	0,895
Adiponectina	-0,214	0,224	0,003	0,990	0,319	0,170
Leptina	0,125	0,483	-0,174	0,394	0,038	0,875
Resistina	0,039	0,825	0,546	0,004	-0,235	0,319

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]Coefficiente de correlação de Spearman;

Observa-se correlação negativa entre a adiponectina em relação a HbA1c de acordo com o tempo de doença <5 anos (*r*=-0,401 e *p*=0,019), conforme representado na Tabela 23.

Tabela 23 – Correlação da HbA1c por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	HbA1c					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	-0,061	0,733	-0,084	0,685	0,116	0,627
MIP-1 α	-0,199	0,260	0,199	0,329	0,231	0,327
MIP-1 β [#]	0,131	0,460	0,164	0,423	0,111	0,641
TNFR1	0,147	0,407	-0,114	0,579	0,255	0,277
TNFR2	-0,095	0,593	-0,211	0,301	-0,125	0,599
IL-8	-0,098	0,582	-0,142	0,490	0,222	0,347
Adiponectina	-0,401	0,019	0,320	0,112	0,235	0,318
Leptina	0,127	0,474	0,112	0,585	-0,113	0,637
Resistina	0,108	0,542	-0,0530	0,797	0,316	0,175

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado *r* de Pearson; *p* (Valor de *p*); [#]Coeficiente de correlação de Spearman;

Encontrou-se correlação positiva entre IL-8 em relação a glicemia de jejum de acordo com o tempo de doença ≥ 10 anos ($r=0,453$ e $p=0,045$), conforme representado na Tabela 24.

Tabela 24 – Correlação da glicemia de jejum por tempo de doença e citocinas inflamatórias e adipocinas dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2022

Variáveis	Glicemia de Jejum					
	<5 Anos		≥5 <10 Anos		≥10 Anos	
	r	p	r	p	r	p
Eotaxina	-0,082	0,646	-0,179	0,381	-0,195	0,411
MIP-1 α	0,012	0,948	0,355	0,075	0,030	0,900
MIP-1 β [#]	-0,131	0,459	-0,090	0,662	0,322	0,166
TNFR1	-0,001	0,997	-0,190	0,352	0,136	0,568
TNFR2	-0,073	0,682	0,030	0,883	-0,017	0,945
IL-8	-0,147	0,405	-0,154	0,453	0,453	0,045
Adiponectina	-0,311	0,073	-0,307	0,127	-0,384	0,094
Leptina	0,021	0,905	0,098	0,634	-0,277	0,336
Resistina	0,195	0,270	-0,056	0,786	0,201	0,394

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: Teste aplicado r de Pearson; p (Valor de p); #Coeficiente de correlação de Spearman;

6 DISCUSSÃO

O diabetes mellitus tipo 1 é uma doença autoimune e embora a maioria das doenças autoimunes sejam mais prevalentes em mulheres, na infância não há diferença entre os sexos e em adultos jovens, a proporção de homens para mulheres com diagnóstico de DM1 é de aproximadamente 1,5:1 (LEVITSKY; MISRA, 2023). No presente estudo, 40% (32 pacientes) pertencem ao sexo feminino, enquanto 60% (48 pacientes) pertencem ao sexo masculino, portanto, esses dados são compatíveis com os relatos da literatura.

De acordo com dados do IDF (Federação Internacional do Diabetes), em 2022, ano da atual amostragem, 8,75 milhões de pessoas viviam com DM1 em todo o mundo, sendo que 530 mil casos foram diagnosticados nesse mesmo ano. Muitos dos pacientes adultos que vivem hoje com DM1 foram diagnosticados ainda na infância (IDF-2023). Na amostra desse estudo a faixa etária dos pacientes variou de 3-53 anos, apresentando uma prevalência maior entre as crianças e adolescentes (total de 73,75% dos participantes) quando comparado aos adultos. Apesar da maior prevalência entre os menores de 19 anos, percebe-se crescente aumento do número de pacientes adultos que vivem com DM1 em todo o mundo (IDF-2023), o que indica a relevância de estudos que avaliem DM1 considerando adultos.

Dentre as complicações crônicas do diabetes inclui-se a retinopatia diabética, neuropatia diabética e doença renal do diabetes (DRD). Essas complicações estão estreitamente relacionadas ao tempo de doença, sendo que indivíduos com maior tempo de doença apresentam maior chance de complicações. A DRD tem seu rastreamento iniciado após cinco anos do diagnóstico em pessoas com DM1, ou após os 11 anos de idade. O rastreamento se faz pela dosagem da creatinina, albuminúria e a TFG_e calculada através da fórmula CKD-EPI – (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) que é preconizada pela KDIGO (SÁ *et al.*, 2023). Nesse estudo, avaliou-se concentrações de creatinina, albuminúria e TFG_e nos pacientes com DM1, de acordo com o tempo de diagnóstico, visando correlacionar o tempo de doença com as alterações de função/lesão renal e citocinas inflamatórias e adipocinas. Do total de pacientes, 42,5% (34 pacientes) encontra-se com menos de 5 anos de doença e 47,5% (46 pacientes) encontram-se com mais de 5 anos de doença, ressaltando-se que se trata de um tempo suficiente para se observar complicações crônicas, sobretudo se há mau controle do ponto de vista metabólico.

A cetoacidose diabética (CAD) é a principal complicação aguda do DM1 e é importante causa de morbidade e mortalidade. Ocorre no momento do diagnóstico de DM1 em aproximadamente 30 a 40% das crianças nos Estados Unidos. Existem alguns fatores que favorecem a presença de CAD ao diagnóstico, dentre eles: idade de aparecimento precoce (<5 anos), acesso reduzido aos cuidados médicos, baixo status socioeconômico e países que vivem com baixa prevalência de DM1 (GLASER, 2023). Os fatores socioeconômicos então devem estar associados ao fato de termos mais casos de CAD ao diagnóstico (76,25% dos casos) no presente estudo, visto que o Brasil é um país em desenvolvimento (EMBAIXADA E CONSULADOS DOS EUA NO BRASIL, 2024).

No que diz respeito à função renal, foram avaliadas as concentrações de creatinina, cuja mediana é 0,74 mg/dL, que está dentro da normalidade, bem como a taxa de filtração glomerular com média >90mL/min/1,73m², e considerando a albuminúria, a média foi de 64,10mg/g, classificado como microalbuminúrica (KIDNEY INTERNATIONAL, 2024). Portanto, dentre os pacientes avaliados, existem aqueles com alteração de função/lesão renal, correspondendo a 21,6% do total dos pacientes.

Quando se avaliou o tempo de doença e controle laboratorial, observou-se aumento significativo nos níveis de creatinina e redução significativa na TFG_e, o que condiz com a literatura. Quanto maior o tempo de doença, maior o risco de complicações crônicas (TSCHIEDEL, 2014). O mesmo ocorreu quando avaliamos os pacientes por faixa etária. Quanto maior a faixa etária maiores os valores de creatinina e menores os da TFG_e. Esse

achado condiz com a literatura, em que há redução na TFGe com o aumento da idade (MALTA *et al.*, 2019).

Um dos parâmetros usados para avaliar se o paciente com diabetes se encontra com bom controle glicêmico são os níveis de HbA1c, sempre considerando que controle glicêmico deve ser individualizado de acordo com a situação clínica do paciente. A glicose, no plasma, liga-se de maneira irreversível à hemoglobina em um processo denominado glicação não-enzimática. A taxa de glicação da fração A1c da hemoglobina A (HbA1c) é expressa em porcentagem e se relaciona à média das glicemias diárias, bem como às complicações crônicas do diabetes. Valores de HbA1c próximos à 7% correspondem a glicemias médias diárias de aproximadamente 154mg/dL, variando de 122 a 184mg/dL e têm sido considerados como referência para a meta mais usada no controle do diabetes (ALMEIDA-PITITTO *et al.*, 2023). A mediana de HbA1c encontrada neste estudo foi de 9,24%, demonstrando que os pacientes estão fora da meta de controle.

Alguns autores reportaram que no DM2 tem-se concentrações aumentadas de marcadores de inflamação como citocinas e adipocinas que estimulam a atividade inflamatória e que estão intimamente relacionadas à resistência à insulina (ROBERTSON; UDLER, 2023). O presente estudo teve como intuito avaliar se alterações inflamatórias relacionadas ao DM2 se replicam nos pacientes com DM1 e se apresentam relação com o declínio da função renal.

Araújo e colaboradores (2020) demonstraram aumento nas concentrações de eotaxina em pacientes com DM2 em relação a um grupo controle de pacientes saudáveis. Quando se comparou pacientes com DM2 com e sem lesão renal, essa relação não foi significativa, apesar de haver uma tendência de aumento no grupo de pacientes com doença renal (correlação 0,414 e $p=0,062$). No presente estudo, não se encontrou alterações nas concentrações de eotaxina nos pacientes com DM1 associado a alterações na função/lesão renal, resultado semelhante aos encontrados nos pacientes com DM2. Em relação ao tempo de doença, faixa etária, controle metabólico e adiposidade, as concentrações de eotaxina também não sofreram alterações significativas.

Um outro estudo que avaliou as concentrações séricas de citocinas inflamatórias em pacientes com doença renal crônica e DM2 evidenciou declínio da TFGe associado a concentrações elevadas de MIP-1 α . Esta ainda, se correlacionou positivamente com a excreção urinária de albumina (KONENKOV *et al.*, 2015). No presente estudo, evidenciou-se aumento de MIP-1 α naqueles pacientes com mais de 5 anos de doença, comparados com pacientes com menos de 5 anos ($p=0,0086$) e correlação positiva com os valores de glicemia

em faixa etária ≥ 10 anos e < 19 anos ($r=0,362$ e $p=0,028$). Sabendo-se que o maior tempo de doença e piora do controle glicêmico se correlacionam com maior risco de complicações crônicas (SÁ *et al.*, 2023), compreende-se o fato de haver aumento dos valores de MIP-1 α nessas situações. Observou-se ainda, declínio da TFG associada a concentrações elevadas de MIP-1 α nos pacientes entre 5-10 anos de doença ($r=-0,522$ e $p=0,006$), semelhante ao que foi encontrado nos pacientes com DM2 por Araújo *et al.* (2020). Tais achados sugerem que a avaliação longitudinal seria desejável, e que esta variável tem possibilidade de se tornar um marcador confiável de declínio da função renal.

Perlman e colaboradores (2015), observaram que as concentrações de MIP-1 β , aumentaram significativamente no estágio 1–2 da doença renal crônica, mas diminuiu no estágio 4–5. No presente estudo, houve correlação negativa entre MIP-1 β e RAC em pacientes ≥ 19 anos ($r=-0,695$ e $p=0,0001$) e naqueles com mais de 10 anos de doença ($r=-0,59$ e $p=0,006$), sugerindo que a redução das concentrações de MIP-1 β indicam progressão da doença renal.

No estudo de Araújo e colaboradores (2020), os pacientes com DM2 e alteração renal apresentaram aumento de TNFR1 em comparação aos grupos DM2 sem alteração renal e controle saudável. Em nosso estudo encontramos correlação negativa entre a ureia, marcador de lesão renal, e TNFR1 ($r=-0,82$ e $p=0,054$). Ou seja, quanto mais elevados os valores de ureia, menores os valores de TNFR1, contrário aos dados acima mencionados. Já em relação ao TNFR2 observou-se redução nos pacientes com DM2, comparado ao grupo controle saudável (ARAÚJO *et al.*, 2020). Em nosso estudo, observamos redução do TNFR2 com aumento da idade, no entanto, não houve alterações relacionadas a função/lesão renal, contrário aos achados em pacientes com DM2.

No que se diz respeito a IL-8, um estudo demonstrou aumento das concentrações urinárias em pacientes com DM2 e com DRD, assim como associação do aumento das concentrações plasmáticas da IL-8 com a piora da TFG (VERHAVE *et al.*, 2013). No presente estudo, avaliou-se concentrações plasmáticas de IL-8 nos pacientes com DM1, e observou-se que na medida em que a creatinina se elevava, havia redução nos valores de IL-8 ($r=-0,371$ e $p=0,024$). Houve também redução nos valores de IL-8 com aumento dos índices de ureia ($r=-0,419$ e $p=0,033$) e creatinina ($r=-0,417$ e $p=0,034$) nos pacientes ≥ 5 anos e < 10 anos de doença. Nossos achados corroboram com os dados de Araújo e colaboradores (2020), que também encontraram correlação inversa entre creatinina e IL-8 em pacientes com DM2.

No entanto, quando avaliado a correlação de creatinina com IL-8 de acordo com a faixa etária, observou-se que na medida em que a creatinina se elevava, havia redução nos

valores de IL-8 ($r=-0,371$ e $p=0,024$). Houve também redução nos valores de IL-8 com aumento dos índices de ureia ($r=-0,419$ e $p=0,033$) e creatinina ($r=-0,417$ e $p=0,034$) nos pacientes com 5-10 anos de doença. Nossos achados corroboram com os dados de Araújo *et al.* (2020), que também encontraram correlação inversa entre creatinina e IL-8 em pacientes com DM2.

Atualmente sabemos que o tecido adiposo é metabolicamente ativo e produz várias substâncias bioativas envolvidas nos processos metabólicos, endócrinos e imunológicos. (TRAYHURN; WOOD, 2004). As adipocinas, são produzidas nos adipócitos e desde a descoberta da leptina em 1994 até hoje, várias adipocinas foram descobertas e estudadas. Desempenham funções autócrinas, parácrinas ou endócrinas, interferindo no metabolismo de lipídios e da glicose e se sua produção estiver desregulada podem gerar diversas complicações patológicas (LACERDA; MALHEIROS; ABREU, 2016). Por isso se torna importante seu estudo e a avaliação da associação dessas adipocinas com alterações metabólicas e renais nos pacientes com DM1.

A leptina sinaliza ao hipotálamo sobre a quantidade de gordura estocada e interfere no controle da ingesta alimentar. Estudos em humanos e animais demonstraram que tanto a deficiência quanto a resistência à leptina estão intimamente relacionadas com a obesidade e resistência à insulina (ROBERTSON; UDLER, 2024; KLOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007). Estudos em crianças e adolescentes obesos evidenciaram correlação direta entre leptina e marcadores de adiposidade (IMC, cintura abdominal e % gordura corporal) (VALLE *et al.*, 2005; PIRES *et al.*, 2014, PALHARES, 2016). Em estudo realizado em pacientes com DM2 com e sem lesão renal, notou-se que as concentrações séricas de leptina foram significativamente maiores no grupo DM2 com alteração renal em comparação com aqueles no grupo DM2 sem alteração (ARAÚJO *et al.*, 2020). No entanto, outro estudo, demonstrou que tanto a diminuição, quanto o aumento das concentrações de leptina são fatores de risco para o declínio da função renal em pacientes DM2 (HANAI *et al.*, 2011). Neste estudo, observou-se aumento nos valores de leptina com elevação da ureia e elevação da creatinina nos pacientes com menos de 10 anos de doença, semelhante ao encontrado nos pacientes com DM2. Apesar da estreita relação das concentrações de leptina e adiposidade não se encontrou associação ente leptina e IMC.

Considerando a adiponectina, ela está inversamente relacionada ao risco de diabetes, e trata-se de uma citocina derivada de adipócitos, capaz de reduzir as concentrações de ácidos graxos livres no sangue e tem sido associada a melhores perfis lipídicos, melhor controle glicêmico e redução da inflamação em pacientes com DM2 (ROBERTSON; UDLER, 2023).

As alterações do tecido adiposo interferem com a produção de adiponectina, já que sua produção é exclusiva deste tecido. As concentrações plasmáticas de adiponectina têm sido reportadas como estando reduzidas em indivíduos adultos obesos, e menores concentrações são encontradas nos indivíduos com síndrome metabólica (valores de adiponectina estão diretamente relacionados com a presença de critérios da síndrome) (ARITA *et al.*, 1999; BAHIA *et al.*, 2006; SANTANIEMI; KESÄNIEMI; UKKOLA, 2006; ALTINOVA *et al.*, 2007; GARG; DUTTA; MAHALLE, 2012). Apesar da íntima relação das concentrações de adipocinas e adiposidade relatados nos estudos citados anteriormente, no presente estudo, não houve associação entre IMC e concentrações adiponectina.

Ao considerar tempo de doença, houve redução significativa nos valores de adiponectina nos pacientes com mais de 5 anos de doença e piora do controle glicêmico representado pela HbA1c ($r=-0,401$ e $p=0,019$). Alguns estudos sugerem que indivíduos com DRD, têm concentrações plasmáticas elevadas de adiponectina decorrentes da diminuição na excreção renal, e também de mecanismo homeostático temporário na tentativa de reduzir o dano renal através de mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes (ZOCCALI *et al.*, 2002; SHARMA, 2014).

Silva Jr *et al.* (2017), analisaram a concentração de resistina em relação ao IMC e observaram que sua expressão e concentração plasmática estão elevadas em obesos quando comparadas com indivíduos de IMC normal. Essa diferença na concentração sérica de resistina talvez possa estar relacionada à infiltração de macrófagos no tecido adiposo. A associação entre concentrações de resistina e IMC não se confirmou nesse estudo em pacientes com DM1. Este achado pode ser justificado pelo fato de que a maioria dos pacientes apresentaram IMC normal. Também não houve relação das concentrações de resistina e tempo de doença, faixa etária e controle do DM1. Mas quando avaliada a correlação dos valores de resistina e TGFe e RAC, observou-se que à medida que a TFGFe reduzia e RAC se elevava, e os valores de resistina aumentavam ($r=-0,401$ e $p=0,042$ e $r=0,546$ e $p=0,004$, respectivamente). Estudo em DM2 também confirma tal associação (CEBECI *et al.*, 2019).

A hiperglicemia promove aumento do estresse oxidativo induzido pela ativação de macrófagos e indução de citocinas (PICCIRILLO *et al.*, 2004). Entende-se que concentrações aumentadas de HbA1c estariam relacionados a maiores concentrações plasmáticas dessas citocinas. No entanto, os valores de HbA1c não interferiram de forma significativa nos valores de citocinas e adipocinas.

Neste estudo realizado em DM1, encontrou-se alterações em citocinas inflamatórias e adipocinas relacionadas a alterações na função/lesão renal. Algumas alterações semelhantes

foram encontradas nos pacientes com DM2 em outros estudos, conforme citados anteriormente. As diferenças encontradas podem se dever ao fato de que a maioria das pessoas com DM 2, tem o início da doença na quarta década de vida, e outros fatores como a idade, hipertensão, e outras comorbidades, podem contribuir para o declínio da função renal, o que geralmente não encontramos nos pacientes com DM1, cujo diagnóstico é feito geralmente na infância. Além disso, o DM2 permanece assintomático durante anos e, portanto, o verdadeiro início da exposição à hiperglicemia é geralmente desconhecido (MOTTIL; TUTTLE, 2024), enquanto em pacientes com DM1 a fase clínica é prontamente reconhecida, seja pela CAD, seja pela hiperglicemia sintomática (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016).

7 CONCLUSÃO

Neste estudo demonstrou-se que citocinas inflamatórias desempenham papel importante no processo inflamatório desenvolvido no DM1 e na diminuição da função renal pois, a elevação das concentrações de MIP-1 α estão associadas ao declínio da filtração glomerular. Enquanto, a redução das concentrações de MIP-1 β indicam progressão da doença renal, visto que suas concentrações estão reduzidas em pacientes com RAC elevada em pacientes com mais de 10 anos de doença e faixa etária maior de 19 anos. Quanto ao TNFR2, os achados sugerem que possa se constituir em um marcador de progressão da doença renal, visto que os valores decrescem com o aumentar da idade, possivelmente reflexo do tempo de doença. Já em relação ao TNFR1, observamos redução dos seus valores associados a lesão renal (aumento de ureia), achados contrários a literatura que considera sua elevação como marcador de lesão renal. Observamos ainda, que a redução da IL-8 e aumento da leptina estão relacionadas a aumento de ureia e creatinina, mostrando serem bons preditores de lesão renal. Em relação a adiponectina observamos que tem seu valor reduzido naqueles pacientes com pior controle glicêmico e maior tempo de doença, mas não demonstrou associação com lesão renal. Por fim, a resistina, está mais elevada nos pacientes com RAC alterada e redução da TFG_e. Dessa maneira, podemos concluir que as análises das citocinas e adipocinas são importantes para predizer lesão renal em pacientes DM1. Existem algumas discrepâncias nos achados quando comparamos os pacientes com DM1 e DM2 de outros estudos, no entanto, essas discrepâncias podem se dever as diferenças na evolução e na fisiopatologia do DM1 e DM2 e também da resposta inflamatória e das alterações de adipocinas nesses diferentes grupos de pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADELA, R. *et al.* Serum protein signature of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 17, Jan. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6345069/>. Acesso em: 02 jun. 2024.
- ALMEIDA-PITITTO, B. *et al.* Metas no tratamento do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)**. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/data/2023/metas-no-tratamento-do-diabetes/>. Acesso em: 06 jun. 2024.
- ALTINOVA, A. E. *et al.* Decreased plasma adiponectin is associated with insulin resistance and HDL cholesterol in overweight subjects. **Endocrine Journal**, v. 54, n. 2, p. 221-226, Apr. 2007.
- AMORIM, R. G. **Estresse oxidativo e inflamação na nefropatia diabética**. 2019. 99 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.
- ARAÚJO, L. S. **Avaliação histopatológica e de citocinas séricas em pacientes diabéticos com ou sem alteração renal**. 2019. 118 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2019.
- ARAÚJO, L. S. *et al.* Analysis of serum inflammatory mediators in type 2 diabetic patients and their influence on renal function. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, p. e022976, Mar. 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229765>. Acesso em: 02 jun. 2024.
- ARITA, Y. *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 257, n. 1, p. 79-83, Apr. 1999.
- ATKINSON, M. A.; MACLAREN, N. K. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 21, p. 1428-1436, Nov. 1994.
- AWAD, A. S. *et al.* Monocyte/macrophage chemokine receptor CCR2 mediates diabetic renal injury. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 301, n. 6, p. F1358-F1366, Dec. 2011.
- BAHIA, L. *et al.* Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. **Clinics**, v. 61, n. 5, p. 433-440, Oct. 2006.
- BALASUBRAMANYAM, A. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes>. Acesso em: 14 mar. 2024.
- BOYLE, J. J.; WEISSBERG, P. L.; BENNETT, M. R. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine

mechanisms. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 9, p. 1553-1558, Sept. 2003.

BOKAREWA, M. *et al.* Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 9, p. 5789-5795, May 2005.

CARVALHO, A. C. V.; DOMINGUETI, C. P. Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 14, n. 3, p. 177-182, jul./set. 2016.

CEBECI, E. *et al.* The main determinants of serum resistin level in type 2 diabetic patients are renal function and inflammation not presence of microvascular complication, obesity and insulin resistance. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. 4, p. 189-194, Apr. 2019.

CHATZIGEORGIOU, A. *et al.* The pattern of inflammatory/anti-inflammatory cytokines and chemokines in type 1 diabetic patients over time. **Annals of Medicine**, v. 42, n. 6, p. 426-438, Sept. 2010.

CHOW, F. Y. *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 1711-1722, Jun. 2005.

DOODY, A. *et al.* Validating the association between plasma tumour necrosis factor receptor 1 levels and the presence of renal injury and functional decline in patients with Type 2 diabetes. **Journal of Diabetes Complications**, v. 32, n. 1, p. 95-99, Jan. 2018.

ELSAYED, N. A. *et al.* Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, suppl. 1, p. S1-S4, Jan. 2023.

EMBAIXADA E CONSULADOS DOS EUA NO BRASIL. **Informativo: Relações entre o Brasil e os Estados Unidos**. 2024. Disponível em: <https://br.usembassy.gov/pt/informativo-relacoes-entre-o-brasil-e-os-estados-unidos/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

FATIMA, N. *et al.* Role of pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in the pathogenesis of type 1 diabetes: Correlation with age and glycemic condition in diabetic human subjects. **PLoS one**, v. 11, n. 8, p. e0161548, 2016.

GARCIA, C. *et al.* Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. **Diabetes & Metabolism**, v. 36, n. 5, p. 327-338, Nov. 2010.

GARCIA-ZEPEDA, E. A. *et al.* Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. **Nature Medicine**, v. 2, n. 4, p. 449-456, Apr. 1996.

GARG, M. K.; DUTTA, M. K.; MAHALLE, N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 16, n. 1, p. 116-123, Jan. 2012.

GERARD, C.; ROLLINS, B. J. Chemokines and disease. **Nature Immunology**, v. 2, n. 2, p. 108-115, Feb. 2001.

GLASER, N. Diabetic ketoacidosis in children: Clinical features and diagnosis. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-clinical-features-and-diagnosis>. Acesso em: 25 abr. 2024.

GREENBAUM, C. J.; LORD, S.; SPEAKE, C. Type 1 diabetes mellitus: Prevention and disease-modifying therapy. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-prevention-and-disease-modifying-therapy>. Acesso em: 14 mar. 2024.

HANAI, K. *et al.* Association of serum leptin levels with progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 12, p. 2557-2559, Dec. 2011.

HARA, T. *et al.* Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 5-6, p. 520-526, Aug. 2005.

HARJUTSALO, V.; GROOP, P.-H. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 21, n. 3, p. 260-266, May 2014.

HAWARI, F. I. *et al.* Release of full-length 55-kDa TNF receptor 1 in exosome-like vesicles: a mechanism for generation of soluble cytokine receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 5, p. 1297-1302, Feb. 2004.

HECHANOVA, L. A. **Introdução aos distúrbios dos túbulos renais**. Manual MSD Versão Saúde para a Família. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/dist%C3%BArbios-dos-t%C3%ABulos-renais/introdu%C3%A7%C3%A3o-aos-dist%C3%BArbios-dos-t%C3%ABulos-renais>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HIRSCH, I. B. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **UpToDate**. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus>. Acesso em: 14 mar. 2024.

İCLAL, G. *et al.* Increased resistin serum concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 5, n. 3, p. 189-193, Sept. 2013.

International Diabetes Federation. **Relatório Anual 2023**. Disponível em: <https://idf.org/media/uploads/2024/06/IDF-Annual-Report-2023.pdf>. Acesso em 06 de jun, 2024.

IMAGAWA, A. *et al.* Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 9, p. 1665-1666, Sept. 2002.

ISMAIL, M. M. *et al.* Serum adipokines and vitamin D levels in patients with type 1 diabetes mellitus. **Archives of Medical Science**, v. 13, n. 4, p. 738-744, Jun. 2017.

INZUCCHI, S. E.; LUPSA, B. Glycemic management and vascular complications in type 1 diabetes mellitus. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/glycemic-management-and-vascular-complications-in-type-1-diabetes-mellitus>. Acesso em: 14 mar. 2024.

JAMALI, Z. *et al.* Expression of CC chemokines CCL2, CCL5, and CCL11 is associated with duration of disease and complications in type-1 diabetes: A study on Iranian diabetic patients. **Clinical Laboratory**, v. 59, n. 09-10, p. 993-1001, 2013.

JAMESON, J. L.; DE GROOT, L. J. **Endocrinology: Adult and Pediatric E-book**. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2015. 2704p.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 3, p. 439-451, May 2005.

KATSIKI, N.; MIKHAILIDIS, D. P.; BANACH, M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 39, n. 7, p. 1176-1188, Jun. 2018.

KIDNEY INTERNATIONAL. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 105, suppl. 4, p. S117-S314, Apr. 2024.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 1, p. 21-34, Jan. 2007.

KOIKE, N.; TAKAMURA, T.; KANEKO, S. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF-alpha stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor. **Life Sciences**, v. 80, n. 18, p. 1721-1728, Apr. 2007.

KONENKOV, V. I. *et al.* Increased serum concentrations of inflammatory cytokines in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 87, n. 6, p. 45-49, 2015.

KOPP, J. B. *et al.* Podocytopathies. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 68, Aug. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0196-7>. Acesso em: 06 jun. 2024.

LACERDA, M. S.; MALHEIROS, G. C.; ABREU, A. O. W. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. **Revista Científica da FMC**, v. 11, n. 2, p. 25-31, dez. 2016.

LAINEZ, B. *et al.* Identification and characterization of a novel spliced variant that encodes human soluble tumor necrosis factor receptor 2. **International Immunology**, v. 16, n. 1, p. 169-177, Jan. 2004.

LAWSON, M. L. *et al.* Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. **Diabetes**, v. 45, n. 1, p. 51-55, Jan. 1996.

LEMLEY, K. V. *et al.* Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. **Kidney International**, v. 61, n. 4, p. 1475-1485, Apr. 2002.

LEVITSKY, L. L.; MISRA, M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>. Acesso em: 25 abr. 2024.

LIU, J. *et al.* Multiplex bead analysis of urinary cytokines of type 2 diabetic patients with normo- and microalbuminuria. **Journal of Immunoassay & Immunochemistry**, v. 31, n. 4, p. 279-289, Nov. 2010.

LONTCHI-YIMAGOU, E. *et al.* Diabetes mellitus and inflammation. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 3, p. 435-444, Jun. 2013.

LORD, G. M. *et al.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 897-901, Aug. 1998.

LUSTER, A. D. Chemokines — chemotactic cytokines that mediate inflammation. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 7, p. 436-445, Feb. 1998.

MALTA, D. C. *et al.* Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, supl 2, p. e190010.supl.2, 2019.

MAMILLY, L. *et al.* Evidence of early diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 669954, Apr. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.669954/full>. Acesso em: 06 jun. 2024.

MARTINS, A. L. M. S. **Avaliação podocitária em casos de nefropatia diabética**. 2021. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2021.

McCULLOCH, D. K.; PALMER, J. P. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 8, n. 9, p. 800-804, Nov. 1991.

MOTTIL, A. K.; TUTTLE, K. R. Diabetic kidney disease: Pathogenesis and epidemiology. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology>. Acesso em: 14 mar. 2024.

MOTTIL, A. K.; TUTTLE, K. R.; BAKRIS, G. L. Diabetic kidney disease: manifestations, evaluation, and diagnosis. **UpToDate**. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis>. Acesso em: 10 jul. 2024.

NAGAEV, I. *et al.* Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. **PLoS ONE**, v. 1, n. 1, e31, Dec. 2006. Disponível

em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000031>. Acesso em: 06 jun. 2024.

NIEMIR, Z. I. *et al.* The in situ expression of interleukin-8 in the normal human kidney and in different morphological forms of glomerulonephritis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, n. 6, p. 983-998, Jun. 2004.

NIEWCZAS, M. A. *et al.* Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 3, p. 507-515, Mar. 2012.

O'CONNOR, J. C.; JOHNSON, D. R.; FREUND, G. G. Psychoneuroimmune implications of type 2 diabetes: Redux. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 29, n. 2, p. 339-358, May 2009.

ORTIZ, A. *et al.* Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. **Advances in Nephrology from the Necker Hospital**, v. 24, p. 53-77, 1995.

PALHARES, H. M. C. **Marcadores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade**. 2016. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2016.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Chemokines and immunity. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 13, n. 3, p. 469-473, Jul./Sept. 2015.

PAN, X. *et al.* Chemokines in Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 690082, Feb. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.690082/full>. Acesso em: 06 jun. 2024.

PAPADOPOULOU-MARKETOU, N. *et al.* Diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Minerva Medica**, v. 109, n. 3, p. 201-209, Jun. 2018.

PERLMAN, A. S. *et al.* Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 45, n. 3, p. 256-263, May/Jun. 2015.

PERREAULT, L. Obesity in adults prevalence screening and evaluation. **UpToDate**. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation>. Acesso em: 10 jul. 2024.

PERRIN, N. E. S. S. *et al.* The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes: A 6-year follow-up with serial biopsies. **Kidney International**, v. 69, n. 4, p. 699-705, Feb. 2006.

PHILLIPS, S. M.; SHULMAN, R. J. Measurement of growth in children. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-growth-in-children>. Acesso em: 10 jul. 2024.

- PICCIRILLO, L. J. *et al.* Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 2, p. 253-260, abr. 2004.
- PIRES, A. *et al.* Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 33, n. 11, p. 691-697, Nov. 2014.
- ROBERTSON, R. P.; UDLER, M. S. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **UpToDate**. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus>. Acesso em: 25 abr. 2024.
- RODRIGUES, W. F. *et al.* Antibiotic resistance of bacteria involved in urinary infections in Brazil: A cross-sectional and retrospective study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 9, p. 918, Sept. 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/13/9/918>. Acesso em: 06 jun. 2024.
- ROSSING, P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. **Diabetologia**, v. 49, n. 1, p. 11-19, Jan. 2006.
- SÁ, J. R. *et al.* Doença renal do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)**. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/data/2023/doenca-renal-do-diabetes/>. Acesso em: 06 jun. 2024.
- SALES, P.; HALPERN, A.; CERCATO, C. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 856p.
- SALGADO, P. P. C. A. *et al.* Fisiopatologia da nefropatia diabética. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 14, n. 3, p. 180-185, jul./set. 2004.
- SANTANIEMI, M.; KESÄNIEMI, Y. A.; UKKOLA, O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v. 155, n. 5, p. 745-750, Nov. 2006.
- SHARMA, K. Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, v. 4, n. 1, p. 113-117, Nov. 2014.
- SILVA JR, A. J. Adipocinas - A relação endócrina entre obesidade e diabetes tipo II. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 63, p. 135-144, maio 2017.
- SILVA, C. R. *et al.* Revisão: Proliferação das células podocitárias – evidências pró e contra. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 23, n. 1, p. 25-31, jan. 2001.
- SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 166-180, mar. 2008.
- SINDELAR, D. K. *et al.* Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. **Diabetes**, v. 48, n. 6, p. 1275-1280, Jun. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Rio de Janeiro: Clannad Editora Científica, 2019. 489 p.

STEPPAN, C. M. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, n. 6818, p. 307-312, Jan. 2001.

TOYODA, M. *et al.* Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 2155-2160, Aug. 2007.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **The British Journal of Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 347-355, Sept. 2004.

TSCHIEDEL, B. Complicações crônicas do diabetes. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 102, n. 5, p. 1-6, set./out. 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>. Acesso em: 4 maio 2024.

TZIASTOUDI, M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and the immune system in diabetic nephropathy. **Clinical Kidney Journal**, v. 10, n. 3, p. 293-300, Jun. 2017.

VALLE, M. *et al.* Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. **Diabetes and Metabolism**, v. 31, n. 1, p. 55-62, Feb. 2005.

VALLON, V.; KOMERS, R. Pathophysiology of the diabetic kidney. **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 3, p. 1175-1232, Jul. 2011.

VERHAVE, J. C. *et al.* Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: A prospective study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 101, n. 3, p. 333-340, Sept. 2013.

VILAR, L. *et al.* **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1092p.

ZOCCALI, C. *et al.* Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 134-141, Jan. 2002.

WHITE, K. E.; BILOUS, R. W. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 19, n. 6, p. 1437-1440, Jun. 2004.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UFTM - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO TRIÂNGULO
MINEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação histopatológica e de citocinas séricas em pacientes diabéticos com ou sem alteração renal

Pesquisador: Juliana Reis Machado e Silva

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 88997018.6.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.001.006

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

A Nefropatia Diabética é considerada a principal causa de insuficiência renal terminal com necessidade de terapia renal substitutiva. De acordo com os dados da International Diabetes Federation, o número de diabéticos na população adulta com idade superior a 20 anos poderá ultrapassar 430 milhões em 2030 (Atkins, 2005).

A patogênese da Nefropatia Diabética vem sendo intensamente investigada. Pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos na evolução e progressão desta entidade. Alterações nos podócitos e na espessura da membrana basal glomerular (MBG) são cruciais para o aparecimento gradual de proteinúria nestes pacientes (White, Bilous e Group, 2004).

O podócito é um dos componentes responsável pela integridade da barreira de filtração glomerular, alterações como achatamento ou redução no número de células podem levar ao desenvolvimento de proteinúria (Lemley et al., 2002). Estudos revelam que o apagamento dos processos podocitários é evidente nas fases de proteinúria maciça, porém, foi observado que os pacientes normoalbuminúricos ou microalbuminúricos também podem apresentar certo grau de apagamento e que a gravidade destas lesões é proporcional ao aumento da taxa de excreção de albumina (Perrin et al., 2006; Toyoda et al., 2007).

Foi observado que lesões podocitárias graves podem levar a perda de podócitos pela urina com consequente diminuição do número de podócitos no glomérulo. Pacientes com Diabetes Mellitus

Endereço: Rua Conde Prados, 191

Bairro: Nossa Sra. Abadia

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

CEP: 38.025-260

E-mail: cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 3.001.006

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 05 de Novembro de 2018

Assinado por:

**Alessandra Cavalcanti de Albuquerque e Souza
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Conde Prados, 191

Bairro: Nossa Sra. Abadia

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

CEP: 38.025-260

E-mail: cep@uftm.edu.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – TABELAS DE DADOS DOS PACIENTES COM DM1

Tabela 1 – Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2024

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Diagnóstico	Presença de CAD	Anti-GAD	Anti-TPO	Anti-Tireoglobulina	Anti-Transglutaminase IGA
1	F	7	0,5	SIM	P	N	N	N
2	M	11	2,3	SIM	N	N	P	N
3	F	11	10,0	SIM	N	P	P	N
4	M	12	10,3	SIM	P	N	N	N
5	F	14	11,0	NÃO	P	N	N	N
6	F	22	12,0	SIM	N	N	N	N
7	F	10	4,1	SIM	P	N	N	N
8	M	12	8,5	SIM	N	N	N	N
9	M	33	21,0	SIM	N	N	P	N
10	F	12	8,9	SIM	N	N	N	N
11	M	53	18,0	NÃO	P	N	N	N
12	M	18	5,7	SIM	N	N	N	N
13	F	10	1,7	SIM	P	N	P	N
14	M	13	2,2	NÃO	P	P	P	N
15	M	3	2,4	SIM	N	N	N	N
16	M	6	0,5	SIM	N	N	N	N
17	F	41	22,2	SIM	N	P	P	N

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Diagnóstico	Presença de CAD	Anti-GAD	Anti-TPO	Anti-Tireoglobulina	Anti-Transglutaminase IGA
18	F	11	2,0	SIM	P	N	N	N
19	M	4	1,7	SIM	N	N	N	N
20	F	6	0,3	SIM	P	N	N	N
21	F	15	0,3	SIM	N	N	N	N
22	M	9	0,5	SIM	P	N	N	N
23	M	24	4,2	SIM	P	P	P	N
24	M	27	18,0	NÃO	N	P	P	P
25	M	23	10,0	SIM	N	P	N	N
26	M	6	4,8	NÃO	P	N	N	N
27	F	38	12,0	SIM	N	P	P	N
28	F	16	6,0	SIM	P	N	N	N
29	M	18	18,0	SIM	N	N	N	N
30	M	32	17,0	SIM	N	N	N	N
31	M	18	5,0	SIM	P	N	N	N
32	M	10	0,3	SIM	P	N	N	N
33	M	14	1,2	NÃO	P	N	P	N
34	M	11	1,2	SIM	P	N	N	N
35	M	25	14,0	SIM	N	P	P	N
36	M	22	13,0	SIM	N	N	N	N
37	M	17	3,0	NÃO	N	N	N	N
38	M	14	10,0	NÃO	P	N	N	N
39	F	33	12,0	NÃO	N	N	N	N
40	F	13	5,0	SIM	P	N	N	N
41	F	24	15,0	SIM	N	N	N	N

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Diagnóstico	Presença de CAD	Anti-GAD	Anti-TPO	Anti-Tireoglobulina	Anti-Transglutaminase IGA
42	M	15	7,0	SIM	P	N	P	N
43	F	24	14,0	SIM	P	P	P	N
44	M	22	2,7	NÃO	P	P	N	N
45	M	27	16,0	SIM	N	N	N	N
46	F	18	7,0	SIM	P	N	N	N
47	M	10	4,0	SIM	P	N	N	N
48	M	13	5,0	SIM	P	P	P	N
49	M	10	5,0	SIM	N	N	N	N
50	M	15	3,0	SIM	P	N	N	N
51	F	5	2,0	SIM	P	N	N	P
52	F	9	2,0	SIM	P	P	N	N
53	F	11	6,0	SIM	P	N	N	N
54	M	15	7,0	NÃO	P	N	N	N
55	M	8	6,0	NÃO	P	N	N	N
56	M	11	1,0	NÃO	N	N	N	N
57	M	11	2,0	SIM	P	P	P	N
58	M	13	2,0	SIM	P	N	N	N
59	F	27	10,0	NÃO	N	N	N	N
60	F	7	1,0	SIM	P	N	N	N
61	M	15	5,0	SIM	P	N	N	N
62	M	10	2,0	SIM	N	N	N	N
63	F	19	6,0	NÃO	N	N	N	N
64	M	14	2,0	SIM	P	P	N	N
65	M	11	2,0	SIM	N	N	N	N

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Diagnóstico	Presença de CAD	Anti-GAD	Anti-TPO	Anti-Tireoglobulina	Anti-Transglutaminase IGA
66	F	30	28,0	NÃO	N	P	N	N
67	F	10	3,0	SIM	N	P	P	P
68	F	2	1,0	SIM	P	N	N	N
69	F	15	8,0	SIM	P	N	N	N
70	M	8	7,0	SIM	P	N	N	N
71	F	13	8,0	SIM	N	N	N	P
72	M	23	11,2	SIM	N	N	N	N
73	M	13	6,0	NÃO	P	N	N	N
74	M	7	4,0	SIM	P	N	N	N
75	F	15	5,0	SIM	P	N	N	N
76	F	21	17,0	SIM	N	N	N	P
77	F	15	6,0	SIM	P	P	N	N
78	M	36	31,0	SIM	N	N	N	N
79	M	12	4,0	NÃO	P	N	N	N
80	M	8	6,0	NÃO	P	P	P	N
Mínimo		2,0	0,3					
Máximo	nF=32	53,0	31,0	nS=61	nP=45	nP=18	nP=17	nP=5
Mediana	(40%) nM=48	13,5	5,3	(76,2%)	(56,2%)	(22,5%)	(21,2%)	(6,2%)
Média	(60%)	16,1	7,3	nn=19	nN=35	nN=62	nN=35	nN=75
DP		9,3	6,5	(23,8%)	(43,8%)	(77,5%)	(78,8%)	(93,8%)

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: M (Masculino), F (Feminino), P (Positivo), N (Negativo).

Tabela 2 – Dados antropométricos de pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2024

Pacientes	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	zIMC
1	22,5	123,2	14,8	-0,3
2	32,3	140,5	16,9	0,0
3	31,3	141,8	14,8	-0,7
4	36,9	147,0	18,9	-0,2
5	47,2	158,2	18,9	0,0
6	52,5	156,0	21,6	
7	34,3	146,4	16,1	-0,3
8	37,6	146,6	17,6	0,1
9	96,3	177,0	30,7	
10	38,2	155,0	15,9	-1,0
11	71,4	166,0	26,4	
12	52,7	166,0	19,1	-1,1
13	31,9	136,0	17,3	0,3
14	46,9	155,4	17,7	-1,7
15	14,7	97,0	15,0	0,0
16	20,7	116,2	15,0	0,1
17	75,5	166,0	27,4	
18	34,2	148,2	15,6	-0,8
19	16,0	100,0	16,0	0,5
20	20,9	120,6	14,4	-0,5
21	62,7	163,0	23,6	1,0
22	37,2	144,0	17,9	-1,8
23	77,1	174,0	25,5	
24	74,8	183,0	24,0	
25	57,7	174,0	19,1	
26	22,0	119,0	15,5	0,2
27	55,4	158,0	22,2	
28	62,0	156,0	25,5	
29	56,9	173,0	19,0	
30	72,8	161,0	27,8	
31	62,6	173,0	20,9	-0,3
32	39,8	145,0	19,1	1,2
33	48,8	167,0	17,5	-0,7
34	32,7	144,3	15,7	-0,7
35	72,9	177,0	23,3	
36	82,4	177,0	26,3	
37	52,1	172,0	17,5	-1,6

Pacientes	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	zIMC
38	44,8	154,0	18,8	-0,1
39	88,7	168,5	31,2	
40	56,1	163,2	21,1	0,8
41	64,0	161,0	24,7	
42	58,5	174,0	19,3	-0,2
43	59,9	167,5	21,5	
44	75,7	177,0	24,2	
45	89,9	173,0	30,0	
46	68,1	169,0	23,8	0,8
47	37,4	145,0	17,8	0,7
48	46,9	154,0	19,7	0,6
49	32,2	136,0	17,4	0,5
50	59,2	181,0	18,0	-0,8
51	21,8	121,6	14,8	0,3
52	42,2	151,0	18,5	1,1
53	40,6	153,0	17,3	0,0
54	64,6	173,0	22,0	0,7
55	36,9	138,1	19,3	1,9
56	32,8	150,3	14,5	-1,6
57	30,1	139,5	15,4	-0,8
58	57,5	165,0	21,2	1,1
59	70,0	168,0	24,8	
60	25,8	128,0	15,7	0,2
61	83,0	185,0	24,5	1,4
62	36,4	133,3	20,1	1,8
63	62,7	157,0	25,0	
64	40,0	147,2	17,9	-0,2
65	38,0	157,0	15,4	-0,9
66	74,7	164,0	27,8	
67	27,5	141,0	13,8	-1,7
68	16,9	97,5	17,8	1,5
69	64,2	164,0	22,6	1,1
70	37,4	145,6	17,6	1,2
71	48,8	158,3	20,0	0,3
72	55,9	179,0	17,4	
73	42,5	161,7	16,4	-1,0
74	28,2	132,5	16,1	0,5
75	62,2	157,5	25,3	1,4
76	54,9	152,0	23,8	

Pacientes	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	zIMC
77	75,0	162,5	28,6	2,1
78	69,7	170,0	23,6	
79	41,3	152,6	17,9	0,2
80	30,6	128,2	19,7	1,6
Mínimo	14,7	97,0	13,8	-1,8
Máximo	96,3	185,0	31,2	2,1
Mediana	48,0	156,5	19,0	0,1
Média	49,7	153,5	20,2	0,1
DP	19,5	19,6	4,4	1,0

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: DP (Desvio Padrão).

Tabela 3 – Exames laboratoriais dos pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2024

Pacientes	Hemoglobina (g/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	TFGe (mL/min/1,73m ²)	Relação Albumina/Creatinina (mg/g)	Glicemia de Jejum (mg/dL)	HbA1c (%)
1	12,3	40,6	0,6	145,0	2,8	212,0	8,6
2	14,7	27,6	0,5	156,0	5,2	286,0	8,2
3	13,1	18,0	0,5	146,0	3,0	175,0	8,4
4	13,7	18,0	0,6	138,0	7,5	222,0	7,7
5	15,5	37,0	0,7	140,0	18,2	185,0	9,8
6	14,3	24,3	0,9	97,0	18,1	210,0	8,4
7	13,9	27,9	0,6	142,0	38,4	263,0	8,0
8	15,0	27,0	0,7	142,0	19,0	452,0	10,1
9	16,5	18,0	0,9	116,0	5,9	238,0	7,2
10	13,8	25,0	0,7	133,0	12,0	252,0	8,8
11	17,0	27,0	1,0	92,0	41,0	372,0	11,0
12	16,1	49,0	1,4	75,0	491,0	237,0	11,5
13	14,5	27,0	0,7	135,0	37,8	191,0	8,9
14	13,0	35,2	0,7	140,0	9,3	137,0	7,4
15	14,1	30,0	0,6	158,0	2,4	328,0	9,6
16	12,8	46,0	0,5	166,0	5,0	92,0	7,8
17	12,5	104,0	3,1	19,0	0,7	298,0	9,0
18	11,7	26,0	0,6	139,0	27,4	199,0	7,7
19	13,7	15,0	0,5	165,0	0,5	186,0	7,1
20	13,6	42,7	0,5	149,0	3,9	80,0	7,5
21	8,8	27,1	0,6	134,0	24,9	291,0	9,1
22	15,7	30,9	0,6	149,0	13,0	119,0	6,2

Pacientes	Hemoglobina (g/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	TFGe (mL/min/1,73m ²)	Relação Albumina/Creatinina (mg/g)	Glicemia de Jejum (mg/dL)	HbA1c (%)
23	14,6	30,1	0,9	124,0	33,5	126,0	12,5
24	17,3	31,6	1,1	92,0	21,4	142,0	6,3
25	16,0	27,8	0,7	135,0	22,1	44,0	6,2
26	13,0	27,0	0,6	155,0	40,8	134,0	7,8
27	9,6	73,6	1,9	85,0	1064,0	215,0	7,9
28	15,3	42,1	0,5	143,0	145,5	55,0	13,8
29	15,2	24,4	0,6	143,0	135,8	369,0	9,3
30	14,9	32,7	0,7	123,0	21,0	158,0	8,5
31	13,7	33,7	0,6	143,0	28,0	85,0	12,7
32	13,8	30,9	0,5	157,0	84,6	398,0	11,2
33	13,3	31,4	0,6	150,0	6,0	76,0	8,2
34	15,4	25,0	0,7	143,0	35,2	106,0	7,6
35	14,8	28,0	0,7	131,0	88,5	42,0	10,1
36	16,7	43,5	1,0	116,0	4,8	276,0	8,9
37	14,5	33,0	0,7	140,0	18,0	229,0	10,6
38	14,2	14,0	0,5	155,0	73,0	167,0	10,4
39	14,1	26,0	0,6	120,0	36,9	175,0	7,7
40	12,6	29,9	0,6	140,0	31,3	232,0	14,0
41	13,3	40,0	0,6	128,0	0,1	160,0	11,9
42	16,5	30,4	0,8	136,0	0,9	177,0	9,6
43	12,9	17,0	0,5	134,0	116,4	68,0	7,6
44	15,3	40,0	1,5	66,0	716,1	497,0	18,6
45	15,4	23,0	0,8	123,0	1,5	139,0	7,7
46	10,7	28,4	0,6	140,0	54,8	118,0	8,3

Pacientes	Hemoglobina (g/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	TFGe (mL/min/1,73m ²)	Relação Albumina/Creatinina (mg/g)	Glicemia de Jejum (mg/dL)	HbA1c (%)
47	13,2	23,0	0,6	152,0	6,2	140,0	9,1
48	12,4	24,0	0,8	136,0	23,3	151,0	12,5
49	12,4	24,0	0,4	177,0	12,4	253,0	8,4
50	17,3	28,2	0,8	137,0	4,9	216,0	7,5
51	11,6	33,0	0,6	145,0	11,3	133,0	8,1
52	13,5	28,0	0,7	127,0	0,3	77,0	6,9
53	12,8	20,0	0,6	139,0	8,4	161,0	6,6
54	14,7	25,0	0,9	129,0	33,0	211,0	13,7
55	13,7	29,0	0,7	146,0	5,7	238,0	8,0
56	14,9	23,0	0,6	149,0	7,5	131,0	9,9
57	15,1	28,0	0,5	156,0	9,6	76,0	6,1
58	14,5	24,0	0,7	141,0	8,2	161,0	11,8
59	15,0	35,0	0,7	130,0	37,0	345,0	9,8
60	13,5	33,0	0,9	109,0	16,8	190,0	10,7
61	12,9	26,5	0,7	140,0	22,7	146,0	7,0
62	14,8	29,4	0,6	152,0	63,6	250,0	9,3
63	15,1	21,0	0,8	109,0	315,0	195,0	8,5
64	14,0	33,0	0,6	147,0	7,2	78,0	5,9
65	12,0	27,0	0,6	150,0	0,1	272,0	8,2
66	13,8	28,0	0,8	102,0	27,0	310,0	10,4
67	14,0	28,7	0,5	147,0	38,6	263,0	10,7
68	12,8	29,0	0,9	111,0	2,5	80,0	8,5
69	13,7	34,6	0,6	136,0	36,2	526,0	12,7
70	14,0	29,5	0,6	153,0	42,5	184,0	6,9

Pacientes	Hemoglobina (g/dL)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	TFGe (mL/min/1,73m ²)	Relação Albumina/Creatinina (mg/g)	Glicemia de Jejum (mg/dL)	HbA1c (%)
71	16,8	14,0	0,7	133,0	15,0	467,0	9,6
72	16,5	42,1	0,9	123,0	0,8	258,0	8,5
73	14,2	20,4	0,7	141,0	121,0	214,0	10,4
74	13,0	39,0	0,4	178,0	18,3	111,0	7,8
75	13,9	35,0	0,7	133,0	7,2	252,0	8,7
76	11,6	20,3	0,6	134,0	17,3	160,0	10,5
77	13,4	23,0	0,8	108,0	5,1	524,0	15,0
78	13,0	49,0	1,6	57,0	566,0	365,0	9,9
79	13,7	19,6	0,4	164,0	56,3	145,0	8,8
80	13,5	20,0	0,6	153,0	16,4	147,0	7,5
Mínimo	8,8	14,0	0,4	19,0	0,1	42,0	5,9
Máximo	17,3	104,0	3,1	178,0	1064,0	526,0	18,6
Mediana	13,9	28,0	0,7	139,5	18,2	188,0	8,7
Média	14,0	30,4	0,7	133,0	64,1	208,0	9,2
DP	1,6	12,4	0,4	26,0	163,1	110,1	2,2

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: DP (Desvio Padrão).

Tabela 4 – Concentrações de citocinas determinadas em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2024

Pacientes	Eotaxina (pg/mL)	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	TNFR1 (pg/mL)	TNFR2 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)
1	53,1	517,2	0,0	47,3	1644,3	193,6
2	71,1	1625,6	0,0	57,8	3753,8	0,0
3	133,3	925,2	0,0	35,0	9205,4	259,7
4	282,4	832,9	0,0	137,6	4618,3	57,5
5	216,7	1584,3	0,0	147,8	20879,4	23,7
6	119,7	1656,4	0,0	48,6	38524,5	35,9
7	203,8	1497,0	0,0	42,2	212,1	9,6
8	154,0	1073,6	0,0	50,0	1068,3	48,2
9	204,5	618,4	499,3	1749,7	4326,7	22,2
10	162,8	498,3	0,0	26,9	4221,5	3,9
11	201,9	831,9	0,0	21,5	4704,8	81,2
12	164,4	1122,8	0,0	35,9	4362,0	2,7
13	325,5	881,3	759,9	3498,5	8987,6	20,7
14	620,0	422,1	0,0	95,0	10801,8	19,3
15	484,2	54,9	0,0	51,4	34807,8	102,4
16	222,0	572,5	0,0	27,3	12148,6	7,7
17	254,3	783,9	391,7	602,2	10056,8	3,3
18	188,2	426,5	0,0	90,3	333,4	115,7
19	154,0	569,8	0,0	50,9	8997,4	3,9
20	242,9	710,9	0,0	35,4	47885,2	14,0
21	180,6	1052,6	0,0	51,8	9245,4	34,0
22	208,2	587,2	0,0	50,9	1121,4	6,0

Pacientes	Eotaxina (pg/mL)	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	TNFR1 (pg/mL)	TNFR2 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)
23	305,1	644,4	0,0	42,7	426,6	2,7
24	272,2	612,0	0,0	12,5	8889,6	0,0
25	184,1	486,7	0,0	13,9	6853,1	30,3
26	188,9	461,8	0,0	109,7	5740,4	37,8
27	137,1	537,9	0,0	25,1	3024,7	6,8
28	194,9	622,1	0,0	14,8	1356,5	57,5
29	101,3	924,2	143,4	281,6	5647,2	184,9
30	408,4	441,5	0,0	55,5	621,2	0,4
31	315,1	702,4	0,0	102,6	628,6	364,8
32	356,6	391,7	0,0	187,4	6668,2	8,6
33	199,4	130,6	0,0	123,6	815,9	12,8
34	340,5	716,5	227,2	646,5	613,7	2350,5
35	173,4	602,8	0,0	11,2	1529,7	6,8
36	528,8	608,3	586,0	2871,5	780,6	2,7
37	228,9	225,6	0,0	21,9	24184,7	84,1
38	518,1	258,7	546,3	2639,1	212,1	741,4
39	356,1	651,8	0,0	46,4	24019,7	37,8
40	302,6	921,3	0,0	24,2	4221,5	48,2
41	418,5	1009,9	757,9	4090,6	5318,2	32,1
42	243,5	461,8	467,3	893,0	14874,0	0,7
43	259,6	691,1	0,0	32,7	3233,8	0,0
44	172,7	284,1	0,0	324,4	1180,8	1,3
45	246,8	369,3	0,0	0,0	947,0	4,5
46	177,8	672,4	0,0	62,9	3286,4	5,3

Pacientes	Eotaxina (pg/mL)	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	TNFR1 (pg/mL)	TNFR2 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)
47	112,8	333,5	428,8	1182,5	1154,5	15,3
48	273,2	166,0	0,0	127,4	850,8	5,3
49	232,4	363,3	0,0	32,7	40813,9	0,7
50	171,2	234,4	0,0	20,6	4755,5	26,9
51	286,0	471,5	110,2	116,4	14124,0	189,2
52	182,7	660,2	0,0	88,0	3365,6	32,1
53	334,5	794,5	0,0	175,4	2453,6	1057,7
54	184,1	452,9	84,5	128,9	1865,8	0,1
55	205,1	799,3	0,0	10,7	522,3	2,2
56	173,4	342,8	0,0	110,7	1014,7	335,4
57	268,5	393,4	0,0	14,3	11352,6	28,6
58	227,2	425,6	58,4	193,9	2593,7	7,7
59	227,2	454,7	0,0	13,9	2358,5	0,0
60	124,1	861,9	16,3	454,1	2421,9	7,7
61	496,2	315,8	757,9	1818,4	7109,4	4,5
62	296,6	42,7	0,0	94,6	14083,9	15,3
63	224,9	848,3	0,0	16,5	6802,5	10,6
64	268,0	666,8	0,0	42,7	1298,3	12,8
65	197,5	493,8	0,0	24,2	2244,6	62,4
66	186,8	538,8	0,0	5,4	8782,5	0,0
67	133,3	312,4	0,0	13,4	960,6	90,0
68	297,1	445,0	0,0	35,0	32131,9	59,9
69	191,6	422,1	0,0	8,5	1330,7	15,3
70	184,8	451,2	0,0	64,3	24164,0	176,4

Pacientes	Eotaxina (pg/mL)	MIP-1 α (pg/mL)	MIP-1 β (pg/mL)	TNFR1 (pg/mL)	TNFR2 (ng/mL)	IL-8 (pg/mL)
71	341,0	858,0	0,0	144,9	1669,7	144,5
72	299,1	147,8	381,6	660,2	5470,2	140,7
73	407,3	425,6	0,0	128,9	7744,4	2,7
74	202,6	689,2	150,4	636,3	701,9	67,5
75	267,5	571,6	0,0	62,4	2345,8	4,5
76	430,2	661,2	0,0	178,9	553,2	93,0
77	171,2	1119,7	38,2	85,6	15027,6	133,3
78	251,6	597,3	0,0	79,6	628,6	37,8
79	578,5	380,5	0,0	161,6	4461,1	19,3
80	230,1	417,8	0,0	114,5	1745,7	0,4
Mínimo	53,1	42,7	0,0	0,0	212,1	0,0
Máximo	620,0	1656,4	759,9	4090,6	47885,2	2350,5
Mediana	226,1	572,0	0,0	62,6	3987,7	19,3
Média	251,7	617,9	80,1	332,9	7448,6	98,6
DP	113,1	330,0	192,4	765,9	10007,1	298,1

Fonte: Elaborado pela autora, 2024

Nota: DP (Desvio Padrão).

Tabela 5 – Concentrações de adipocinas determinadas em pacientes com DM1 assistidos no ambulatório de Diabetes da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba-MG, 2024

Pacientes	Adiponectina (ng/mL)	Leptina (pg/mL)	Resistina (pg/mL)
1	9039,5	1286,8	7039,9
2	9096,1	0,0	5034,0
3	6791,7	3566,0	4484,4
4	4805,2	721,3	8630,7
5	7523,9	785,8	4484,4
6	8792,8	22073,9	7276,1
7	7059,4	3816,1	2101,9
8	8818,8	0,0	3899,1
9	4985,7	11060,5	3150,1
10	6775,1	2938,6	2674,4
11	6938,5	0,0	3899,1
12	7283,3	0,0	10041,7
13	9950,4	2799,1	5994,9
14	8312,7	2692,4	5101,9
15	8323,5	3275,4	4438,1
16	7430,8	0,0	4040,9
17	5354,4	0,0	15333,2
18	6091,1	4671,1	1748,9
19	9773,2	1964,3	6192,8
20	10439,5	0,0	7724,0
21	7669,9	53540,2	14073,3
22	8945,7	16731,6	7999,5
23	4448,8	4699,4	4668,8
24	5195,1	1922,8	4088,0
25	8122,1	0,0	7724,0
26	7753,8	1922,8	4181,9
27	9232,6	22658,3	5237,4
28	9922,7	41111,6	4322,0
29	6988,8	0,0	3780,2
30	10619,1	11980,0	10861,6
31	10297,9	8644,5	5237,4
32	6306,6	0,0	8525,9
33	6563,9	3308,2	3443,6
34	10285,8	0,0	4298,7
35	9183,2	0,0	6607,5
36	6387,6	21392,1	7104,4
37	6541,0	2005,5	8505,0

Pacientes	Adiponectina (ng/mL)	Leptina (pg/mL)	Resistina (pg/mL)
38	10635,5	10208,3	8672,6
39	10631,4	0,0	2469,3
40	9126,3	10035,6	5349,9
41	10277,7	39892,0	10267,8
42	8781,6	2973,0	4714,7
43	9613,2	14862,8	3540,4
44	7572,4	7441,6	6105,0
45	8403,3	6039,8	3100,7
46	7562,0	0,0	3419,3
47	5661,3	1022,7	1524,5
48	10366,6	2322,1	4414,9
49	10451,7	1336,6	4088,0
50	9497,0	0,0	7104,4
51	9593,8	338,9	3612,6
52	9998,0	6667,7	2181,6
53	4916,3	3405,9	4645,8
54	9251,6	0,0	7297,5
55	6712,1	1481,1	5551,3
56	9504,8	0,0	4181,9
57	8348,9	785,8	8379,0
58	7160,9	8576,6	12283,1
59	1325,1	4727,6	4064,5
60	8319,9	12598,3	6346,1
61	8457,9	2046,2	3199,4
62	6815,0	1922,8	4135,0
63	5808,8	24040,9	12827,8
64	10378,7	8847,1	8630,7
65	7079,7	847,8	5729,4
66	7655,9	32633,5	26724,1
67	9054,6	2360,2	2075,2
68	10619,1	6344,1	1351,7
69	6132,7	13959,7	2725,2
70	8222,5	1184,5	4275,4
71	7382,6	15501,1	12060,7
72	6456,0	785,8	7745,2
73	9832,1	2046,2	5192,3
74	9420,0	3438,1	2597,9
75	7143,9	20633,6	4414,9
76	6975,3	28049,6	4622,8

Pacientes	Adiponectina (ng/mL)	Leptina (pg/mL)	Resistina (pg/mL)
77	7852,2	4442,2	3174,8
78	8722,3	2435,8	3150,1
79	9934,6	1573,9	5327,4
80	7406,7	1022,7	5573,6
Mínimo	1325,1	0,0	1351,7
Máximo	10635,5	53540,2	26724,1
Mediana	8267,6	2564,1	4691,8
Média	8038,9	7005,0	5910,0
DP	1808,1	10527,1	3747,5