

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Bruna Ruschel Ewald Vega Garcia

**POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS DOS MICRORNAS NO
TRATAMENTO DA OBESIDADE E NA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

São Paulo

2020

Bruna Ruschel Ewald Vega Garcia

**POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS DOS MICRORNAS NO TRATAMENTO DA
OBESIDADE E NA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dra. Priscila Sala Kosal, como requisito parcial para a obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo

2020

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Garcia, Bruna Ruschel Ewald Vega

Potenciais alvos terapêuticos dos microRNAs no tratamento da obesidade e na diabetes mellitus tipo 2 / Bruna Ruschel Ewald Vega Garcia. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2020.
49 p.

Orientação de Priscila Sala Kobal.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição
(Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2020.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2 2. Inflamação 3.
Lipopolissacarídeos 4. MicroRNAs 5. Obesidade I. Kobal,
Priscila Sala II. Centro Universitário São Camilo III. Título

Bruna Ruschel Ewald Vega Garcia

**POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS DOS MICRORNAS NO TRATAMENTO DA
OBESIDADE E NA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

São Paulo, 19 de Outubro de 2020.

Professor Orientador (Priscila Sala Kobal)

Professor Examinador (Priscila Sala Kobal)

**São Paulo
2020**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,
**Cecília Maria Ruschel Ewald e Balmes
Vega Garcia** pelo amor incondicional e
empenho genuíno na minha felicidade,
pela minha educação e valores.

Ao meu irmão,
Pedro Ruschel Ewald Vega Garcia,
pelo apoio, incentivo, parceria e ajuda.

À minha orientadora,
Prof. Dra. Priscila Sala Kobal,
por me abrir portas, me incentivar,
direcionar e motivar na área acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, **Cecília Maria Ruschel Ewald** e **Balmes Vega Garcia**, pela minha vida. Agradeço por terem me dado amor, disciplina, esforço, dedicação, valores, perseverança e por me ensinarem a seguir o caminho da honestidade.

Ao meu irmão, **Pedro Ruschel Ewald Vega Garcia**, por sempre ser paciente e colaborativo, em todos os momentos da minha vida.

Aos meus tios, **Hermínio Vega Garcia** e **Luis Ewald**, por sempre acreditarem em mim, me inspirarem e motivarem.

Às minhas avós, **Rovena Ruschel** e **Ira Kras**, por serem fonte de inspiração, garra e motivação.

Ao **Centro Universitário São Camilo**, por ter me ensinado tanto e por ter me dado segurança a seguir a carreira de nutricionista.

À minha orientadora, **Prof. Dra. Priscila Sala Kobal**, por me inspirar, por ter me acolhido, motivado, incentivado, ajudado e orientado da melhor forma possível na execução desse projeto.

Ao meu orientador da Iniciação Científica (IC) da Universidade de São Paulo (USP), **Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero**, por ter aberto as portas e acreditado em mim. Por estar sempre presente, disposto a ensinar e ser fonte de inspiração e excelência.

Aos meus colegas e amigos da USP, **Marcela Figueira, Bruna Quintanilha, Vinicius Cooper, Maiara Soares, Leonardo Negrão, Geni Sampaio, Rosana Freitas, Audrey Coqueiro, Paula Brandão e Andrea Bonvini**, por terem me motivado e ensinado como ninguém.

Às professoras, **Sandra Chemin, Luciana Setaro, Roberta Carbonari, Luciana Trindade e Andrea Lorenzi**, que fizeram toda a diferença na minha formação e nos estágios.

RESUMO

Introdução: A incidência elevada das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é uma realidade no Brasil, como é o caso da obesidade e do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A inflamação sistêmica, crônica e de baixa intensidade está diretamente relacionada à obesidade, tendo o lipopolissacarídeo (LPS) como um dos componentes principais da via. Indivíduos com DM2 apresentam complicações como distúrbio micro e macrovascular que podem ocasionar retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. Os microRNAs (miRNAs) são moléculas curtas de ácido ribonucleico (RNA) que atuam na regulação da expressão gênica pela interação com o RNA mensageiro. A relação entre o envolvimento dos miRNA na obesidade e no DM2 é cada vez mais estudada devido ao papel de alvos terapêuticos. **Justificativa:** Com o aumento da prevalência das DCNT, é fundamental que haja mais estudos a cerca de terapias que possam corroborar para o tratamento e/ou prevenção dessas doenças, como é o caso dos miRNAs. **Objetivo:** Analisar os efeitos dos miRNA como alvos terapêuticos na obesidade e DM2. **Material e métodos:** Revisão sistemática com a base de dados Pubmed. Foram incluídos estudos originais clínicos e experimentais entre o ano de 2010 até 2020. As palavras-chave determinadas relacionaram quatro miRNA (miR-192, miR-145, miR-142 e miR-186) na obesidade e DM2. Após os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, esta revisão utilizou quatorze estudos. **Resultados:** Os quatro miRNA apresentaram mudanças em suas expressões na obesidade e em DM2, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. **Discussão:** A presente revisão contemplou diferentes amostras e populações, bem como pacientes diabéticos, pré-diabéticos, submetidos à cirurgia bariátrica, obesos mórbidos, entre outros. Os resultados mostraram a relevância e o papel modulador dos miRNA na DM2 e na obesidade. **Conclusão:** Os miRNA são potenciais alvos reguladores da epigenética, devido ao papel biomarcador em doenças. Contudo, é necessário que haja mais estudos sobre as expressões de miRNA com o intuito de validar e compreender os seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: MicroRNAs. Diabetes *mellitus* tipo 2. Obesidade. Inflamação. LPS.

ABSTRACT

Introduction: The high incidence of chronic non-communicable diseases (NCDs) is a reality in Brazil, as is the case with obesity and type 2 diabetes (TD2). Systemic, chronic and low-intensity inflammation is directly related to obesity, with lipopolysaccharide (LPS) as one of the main components of the pathway. Individuals with TD2 have complications such as micro and macrovascular disorders that can cause retinopathy, nephropathy, neuropathy, coronary disease, cerebrovascular disease and peripheral arterial disease. MicroRNAs (miRNAs) are short ribonucleic acid molecules (ARN) that act in the regulation of gene expression by interacting with messenger ARN. The relationship between miRNA involvement in obesity and TD2 is increasingly studied due to the role of therapeutic targets. **Justification:** With the increase in the prevalence of NCDs, it is essential that there are more studies on therapies that can contribute to the treatment and/or prevention of these diseases, as is the case of miRNAs. **Objective:** To analyze the effects of miRNA as therapeutic targets in obesity and TD2. **Material and methods:** Systematic review with the Pubmed database. Original clinical and experimental studies were included between 2010 and 2020. The keywords determined related four miRNAs (miR-192, miR-145, miR-142 and miR-186) in obesity and TD2. After the established inclusion and exclusion criteria, this review used fourteen studies. **Results:** The four miRNAs showed changes in their expression in obesity and TD2, both in vitro and in vivo. **Discussion:** The present review involved different samples and populations, as well as diabetic, pre-diabetic patients, submitted to bariatric surgery morbidly obese, among others. The results showed the relevance and the modulating role of miRNA in TD2 and obesity. **Conclusion:** miRNA are potential regulatory targets for epigenetics, due to the biomarker role in diseases. However, further studies on miRNA expressions are necessary in order to validate and understand their mechanisms of action.

Keywords: MicroRNA. Type 2 diabetes. Obesity. Inflammation. Lipopolysaccharide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores relacionados à perda de peso.....	13
Figura 2 – Via da inflamação sistêmica, crônica e de baixa intensidade induzida pelo LPS.....	16
Figura 3 – Fisiopatologia do DM2.....	19
Figura 4 – Biogênese dos miRNAs.....	21
Figura 5 – Seleção dos artigos para a revisão.....	28
Figura 6 – Expressão do miR-145 na obesidade.....	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 JUSTIFICATIVA.....	24
3 OBJETIVOS.....	25
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1 Seleção do estudo.....	26
4.2 Extração de dados do estudo.....	26
5 RESULTADOS.....	27
6 DISCUSSÃO.....	31
7 CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública no âmbito mundial, por estar, principalmente, relacionada a doenças como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doença cardiovascular (DCV) e câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2000).

O aumento da prevalência do excesso de peso e da obesidade alcança proporções epidêmicas nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estimou-se, em 2016, que 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso, o que compreende 39% dos adultos no mundo, dos quais 650 milhões eram obesos (WHO, 2018). A previsão para 2025 é que o quadro de excesso de peso alcance 3 bilhões da população mundial, o que corrobora para uma maior prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (OMS, 2013). Em âmbito nacional, este quadro não é diferente, a frequência de adultos obesos em 2018 representou 19,8% dos brasileiros, sendo maior entre as mulheres do que entre os homens (VIGITEL, 2018).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é a medida internacional mais usual adotada em estudos de grupos populacionais para classificação primária do estado nutricional, assim como a utilização em trabalhos que englobam medidas de percepção da imagem corporal, que utilizam esse índice como indicador do estado nutricional associado à fatores determinantes em condutas relacionadas ao peso corporal (ANJOS, 1992; FINGERET, 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995), indivíduos com valores de IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m², são classificados com sobrepeso; e, acima de 30,0 kg/m², obesidade (OMS, 1995).

A obesidade é uma doença multifatorial, resultado da junção de fatores genéticos, sociais, culturais, metabólicos, comportamentais, entre outros. O excesso da ingestão calórica e/ou o sedentarismo provocam o balanço energético positivo, este, compreendido quando a quantidade gasta de energia é menor do que a quantidade adquirida (WHO, 2014; MULVIHILL; NOMURA, 2014; FENECH et al., 2011).

Os fatores sociais, econômicos e culturais, como supramencionado, são determinantes na obesidade. Mudanças como a urbanização, a falta de atividade física, a mulher no mercado de trabalho, são alguns dos fatores que contribuem para o aumento da prevalência da obesidade (DOMINGUE et al., 2014). O atual padrão alimentar das sociedades, denominado de dieta ocidental, é constituído por alimentos contendo densidade energética elevada, bem como alto teor de carboidratos refinados, gordura saturada e açúcares de adição (POPKIN et al., 2013). Canella et al. (2014) sugerem que uma das principais características desta dieta são os alimentos ultraprocessados, que nos países de alta renda alcançam cada vez mais espaço na economia. Estudo realizado por Fiolet et al. (2018) mostraram que alimentos ultraprocessados, quando consumidos em grandes quantidades, estão associados ao aumento do risco de obesidade, em comparação ao consumo moderado.

Os fatores genéticos são contemplados pelo armazenamento, aproveitamento e mobilização das calorias ingeridas, a taxa metabólica basal (TMB), ao controle do apetite e ao comportamento alimentar (MASON; PAGE; BALIKCIOGLU, 2014; HERRERA et al., 2010). A obesidade materna e a paterna podem aumentar o risco do desenvolvimento da obesidade em até duas vezes superior (MASON; PAGE; BALIKCIOGLU, 2014).

Adicionalmente, o excesso de peso aumenta a prevalência do surgimento de DCNT principalmente em pessoas com o IMC maior que 30 kg/m², como o surgimento dos distúrbios cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular esquerda, doença cérebro-vascular e trombose venosa profunda -, doenças endócrinas, como DM2, dislipidemia, hipotireoidismo e infertilidade -, distúrbios respiratórios, como apneia obstrutiva do sono, síndrome da hipoventilação e doença pulmonar restritiva (HINNEY; HEBEBRAND, 2008). Além de que, a obesidade grave (IMC maior ou igual 40 kg/m²) é uma das doenças prevalentes que mais matam no mundo.

A necessidade de perda de peso é assimilada, contudo, a fatores complexos e dados mostram que de menos de 1 em 100 indivíduos mantem o peso após a perda (MATARESE; PORIES, 2014). Por não ser uma ciência precisa, inúmeros fatores devem ser considerados quando se trata de perda de peso,

como adaptações bioquímicas, fisiológicas, psicológicas, hormonais, dentre outras (Figura 1) (MATARES; PORIES, 2014). O tratamento para a perda de peso deve ser multiprofissional e contemplar cuidados primários, como orientação dietética, atividade física monitorada e o uso de fármacos (SIMOPOULOS, 2010; RANKINEN et al., 2006). Contudo, quando o paciente apresenta baixa adesão a longo prazo, a cirurgia bariátrica é mais eficaz para o tratamento dessa doença (WILBORN et al., 2005).

Figura 1 - Fatores relacionados à perda de peso. Adaptado Matarese e Pories (2014).



A inflamação é compreendida pelo componente central da imunidade inata e destruição de microrganismos, sendo a principal função da resposta inflamatória o processo que abrange células efetoras que interagem com patógenos instalados no tecido infectado (CALDER, 2009). Os lipopolissacarídeos (LPS), localizados na parede celular de bactérias Gram-negativas, são componentes microbianos que desencadeiam respostas

inflamatórias, através de interações com receptores de superfície celular, localizados em células do sistema imunológico. O processo inflamatório compreende o aumento da síntese e secreção de quimiocinas, as interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que promovem o recrutamento e a ativação de leucócitos na inflamação (CALDER, 2009; CALDER et al., 2013).

O quadro de inflamação aguda é dado pela alteração no calibre vascular, caracterizado pelo aumento do fluxo sanguíneo, mudanças estruturais na microcirculação, que contribuem para a saída de proteínas e leucócitos plasmáticos em direção ao tecido de adesão e transmigração de leucócitos para o tecido (MOLFINO et al., 2017; SERHAN; CHIANG; DALLI, 2018). A infecção é eliminada e/ou controlada, pelo processo de resolução, onde ativam mecanismos para limitar possíveis agressões contra o hospedeiro e tem-se o processo de reparo tecidual. Esse processo envolve a ativação de mecanismos como secreção anti-inflamatória de citocinas, redução na expressão de receptores, ativação de células reguladoras e produção de mediadores lipídicos pró-resolução (CALDER, 2010). O LPS é formado por uma cadeia hidrofílica de oligossacarídeos sorotipo-específica, chamado antígeno-O, um núcleo hidrofílico de polissacarídeos e uma cadeia lipídica hidrofóbica, o lipídio A, que atua pelas propriedades tóxicas da molécula (GOYENS et al., 2006; CALDER, 2008).

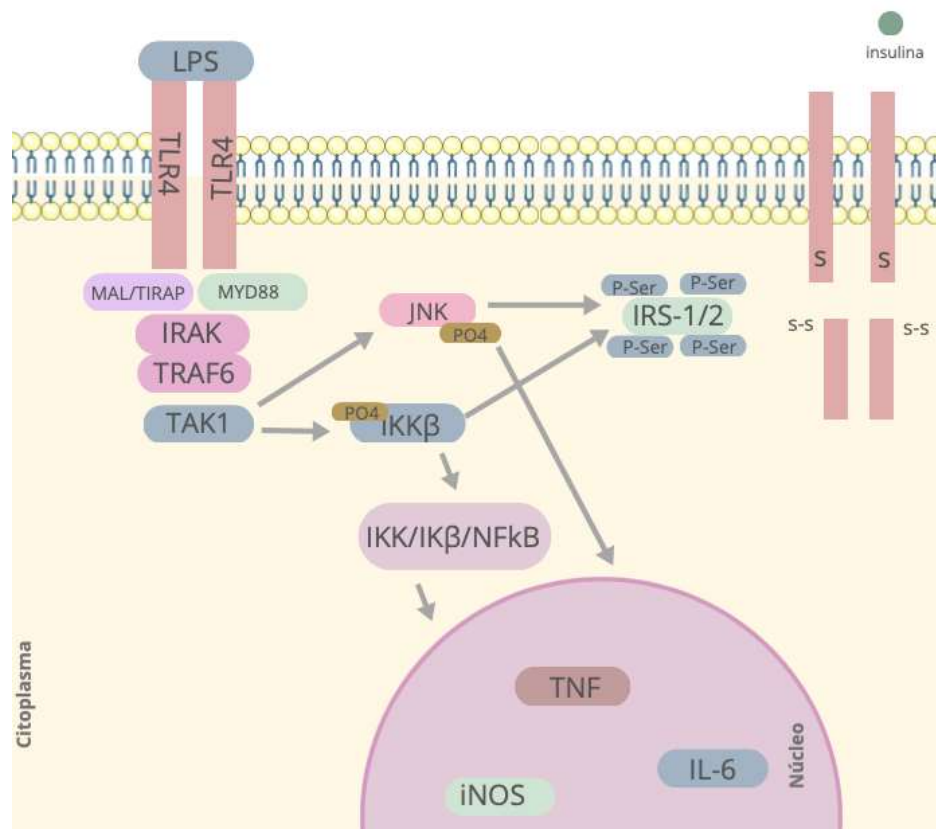
A biogênese da inflamação é iniciada quando ocorre a ativação de receptores de reconhecimento de padrões (RRP) em macrófagos, dada pelo LPS, que ativa uma extensa via de sinalização do receptor Toll do tipo 4 (TLR-4) e induz a resposta inflamatória e a expressão de citocinas (Figura 2) (BAKER et al., 2016; BURDGE; WOTTON, 2002; MEDZHITOV; HORNG, 2009). Adicionalmente, estudos mostram que os níveis de LPS são mais elevados em roedores e humanos obesos, quando comparados à indivíduos eutróficos (OLIVEIRA et al., 2011; CANI et al., 2008; CREELY et al., 2007).

Demonstrou-se que o aumento de LPS é relacionado ao aumento de permeabilidade intestinal devido a expressão reduzida das proteínas, como a zonulina ocludina (ZO)-1, claudina e ocludina (O), que atuam na barreira intestinal e impedem os produtos do lúmen e que a população bacteriana atinja

a circulação. Em humanos e camundongos, a translocação do LPS, feita através da quebra da junção estreita, pode ser um fator responsável pelo o desenvolvimento de inflamação e resistência à insulina (RI) (AMAR et al., 2011; BRUN et al., 2007; BURCELI; GARIDOU; POMIÉ, 2012; CANI et al., 2008; CARICILLI et al., 2011) (Figura 2).

Como supramencionado, o LPS se liga e ativa o receptor TLR4, que atua na dimerização e recrutamento de moléculas adaptadoras à jusante, à proteína 88 de diferenciação mielóide (MyD88) e à proteína tipo adaptador MyD88 (MAL), responsáveis pela resposta inflamatória (SAAD; SANTOS; PRADA, 2016). O MyD88 e MAL ativam a quinase associada ao receptor de IL-1 (IRAK) e o fator associado ao receptor de TNF (TRAF6), originando o complexo de crescimento quinase 1 associado ao fator de crescimento B (TAK1) e, em seguida, os complexos JNK e IKK (BRUN et al., 2007). O complexo IKK transforma-se em NF- κ B na forma inativa, pelo fator nuclear do intensificador do gene do polipeptídeo kappa light no inibidor de células B (I κ B) (SAAD; SANTOS; PRADA, 2016). Em seguida, tem-se o processo de degradação por proteassomas que, através da translocação de NF- κ B para o núcleo, ativa a resposta inflamatória (SAAD; SANTOS; PRADA, 2016). A c-Jun N-amino-terminal (JNK) pode desencadear um processo inflamatório no núcleo e, essa e a quinase inibida do I κ B (IKK) ativas, podem atuar na fosforilação da serina dos receptores de insulina (IR-1/2) e causarem RI (Figura 2) (BRUN et al., 2007).

Figura 2 – Via da inflamação sistêmica, crônica e de baixa intensidade induzida pelo LPS. Adaptado Saad; Santos; Prada (2016)



O DM2 é uma das DCNT caracterizado como diabetes não dependente de insulina ou diabetes de adulto, apresentando um quadro de RI (SAISHO, 2014). Estimativas globais apontam que o número de adultos vivendo com diabetes quase quadruplicou desde 1980 para 422 milhões de adultos, e até o ano de 2045 a perspectiva é de que aumente para 693 milhões (CHO et al., 2018). As complicações do DM2 são consideradas os principais fatores de mortalidade precoce em grande parte dos países, com 5 milhões de óbitos em pessoas com idade entre 20 e 79 anos, no ano de 2015 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDR, 2015). As DCVs, entre as pessoas com DM2, são as principais causas de óbito, que resulta em aproximadamente metade dos óbitos por DM2 (IDF, 2015).

Em relação às complicações de um indivíduo portador de DM2, são compreendidas como distúrbio micro e macrovascular, que ocasionam retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (ZHANG et al., 2012). O DM2 contribui para agravos no sistema musculoesquelético, digestório, funções cognitivas, saúde mental e risco aumentado para câncer (ZHANG et al., 2012).

Além disso, o DM2 repercute em impacto econômico nos países e nos sistemas de saúde, que resulta em uma maior utilização de serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados para tratar as suas complicações, como a cegueira, os problemas cardíacos, o pé diabético e a insuficiência renal. O custo despendido entre os países varia de 5 a 20% do gasto total de saúde, sendo um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo para o desenvolvimento econômico dos países (GREGG; SATTAR; ALI, 2016).

No que tange à prevenção do DM2, a primária, secundária e a terciária estão envolvidas. A primeira é responsável pelo seu início, a segunda em complicações agudas e crônicas e a terceira relacionada a reabilitação e limitação das incapacidades desenvolvidas pelas suas complicações (FREDERIKSEN et al., 2013). Sobre o DM2, condição que os indivíduos apresentam obesidade, dislipidemia e HAS, as intervenções adotadas abrangem as múltiplas anormalidades metabólicas supramencionadas, que resultam na prevenção do surgimento da doença, evitaria que desenvolvessem doenças cardiovasculares e reduziria os óbitos (FREDERIKSEN et al., 2013).

A fisiopatologia da DM2 é iniciada pela indução da RI do músculo esquelético, hepático e do tecido adiposo (DEFRONZO, 2009) (Figura 3). O músculo esquelético, principal órgão responsável pelo descarte pós-prandial de glicose, apresenta RI limitada a capacidade de eliminação da glicose em pacientes com DM2 (PENDERGRASS et al., 2007). A RI muscular se expressa em consequência de comprometimento mediado por insulina das proteínas transportadoras de glicose GLUT4 para a membrana plasmática, capacidade diminuída de armazenamento de glicogênio, redução da oxidação da glicose e função mitocondrial afetada (DEFRONZO, 2009). Ainda, a RI hepática também

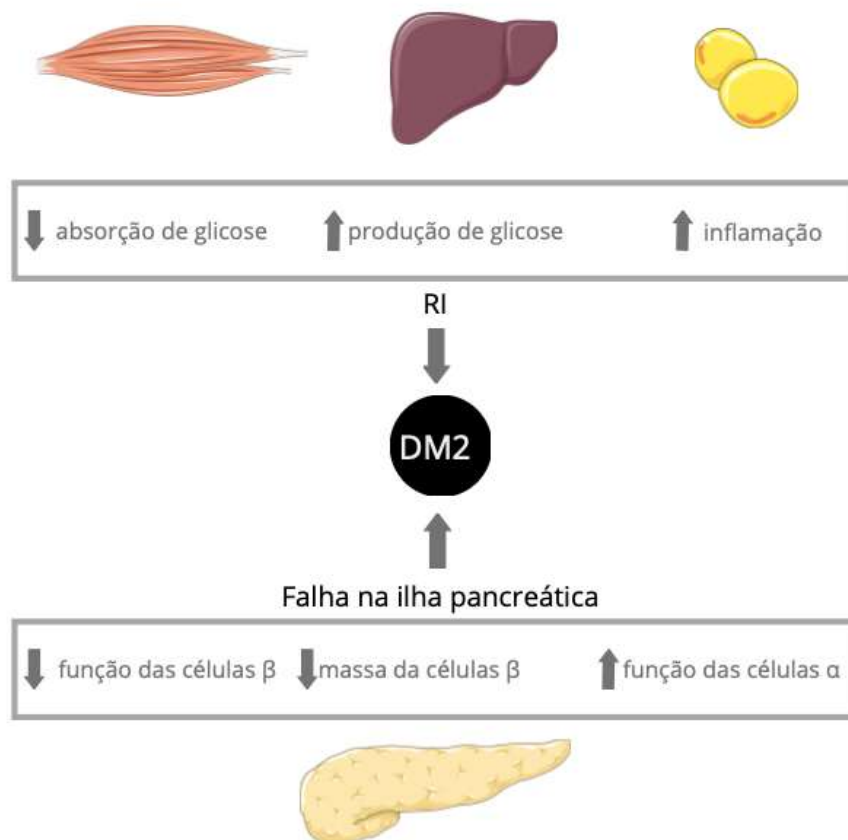
é relacionada à falha em atingir a produção de glicose hepática pós-prandial, devido a supressão deteriorada da gliconeogênese e glicogenólise (RIZZA, 2010). Por fim, no tecido adiposo a RI é caracterizada por transporte defeituoso de glicose mediada por insulina, diminuição da capacidade de captação de lipídios e falha na supressão de lipólise e inflamação, que forma ácidos graxos livres (AGLs) e citocinas pró-inflamatórias (SHULMAN, 2014).

Em nível celular, a indução da resistência à insulina é amplamente atribuída ao acúmulo lipídico ectópico no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (SAMUEL; SHULMAN, 2012; SHULMAN, 2014). No músculo e no fígado, o conteúdo lipídico ectópico desempenha um papel relevante na ativação deteriorada da cascata de sinalização celular de insulina (SAMUEL; SHULMAN, 2012; SHULMAN, 2014). Componentes intracelulares (diacilgliceróis e ceramidas) contribuem para a RI por causarem efeitos deletérios na ativação de moléculas sinalizadoras de insulina, como os substratos 1 e 2 do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) (SHULMAN, 2014). Nesse contexto, a obesidade em pacientes com DM2 também é correlacionada ao comprometimento do metabolismo dos adipócitos, que ocasionam lipólise excessiva e, conseqüente, aumento dos níveis de ácidos graxos (AG) no plasma e secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL- 6, entre outras) (HOTAMISLIGIL, 2017). Assim, o metabolismo do tecido adiposo no DM2 contribui de forma direta para a RI nos tecidos-alvo pelo aumento no acúmulo de lipídios e indiretamente, pela interrupção mediada por citocinas da cascata de sinalização de insulina (Figura 3) (HOTAMISLIGIL, 2017).

Adicionalmente, a falha das ilhotas pancreáticas, presentes no DM2, são necessárias para o estabelecimento de hiperglicemia (CHEN et al., 2017; COSTES et al., 2013) (Figura 3). A manifestação primária de falha das ilhotas em pacientes com DM2 é a perda ou ativação inadequada da secreção de insulina estimulada por glicose e a supressão prejudicada da liberação de glucagon (SAAD; SANTOS; PRADA, 2014; LEE et al., 2016). A diminuição na secreção de insulina, estimulada por glicose, é atribuída à indução de disfunção secretora de células β e perda de números de células β (isto é, massa de células β) (SAAD; SANTOS; PRADA, 2014).

O DM2 é ocasionado por interações ambientais e genéticas; mesmo que fatores genéticos atuem em um papel contribuinte na patogênese do DM2, estudos mostram que os fatores ambientais e epigenéticos podem ser os principais contribuintes para o recente aumento na prevalência de DM2 (FRANKS; MCCARTHY, 2016; STANČÁKOVÁ et al., 2010).

Figura 3 – Fisiopatologia do DM2. Adaptado Javeed e Marveyenko (2018).



A epigenética abrange três subáreas, sendo uma delas os RNAs não codificantes (ncRNA) que exercem as funções de regulação de transcrição, *splicing* e controle de estabilidade e tradução de RNA mensageiro (RNAm) (MATTICK et al., 2005). Assim, atuam em processos do desenvolvimento de organismos ou tecidos, mecanismos celulares, processos fisiológicos e etiologia de doenças (MATTICK et al., 2009).

Os miRNAs, considerados uma das classes de ncRNAs, são moléculas curtas de RNA de aproximadamente 22 nucleotídeos, que atuam na regulação da expressão gênica, através da interação com o RNAm, regulam a

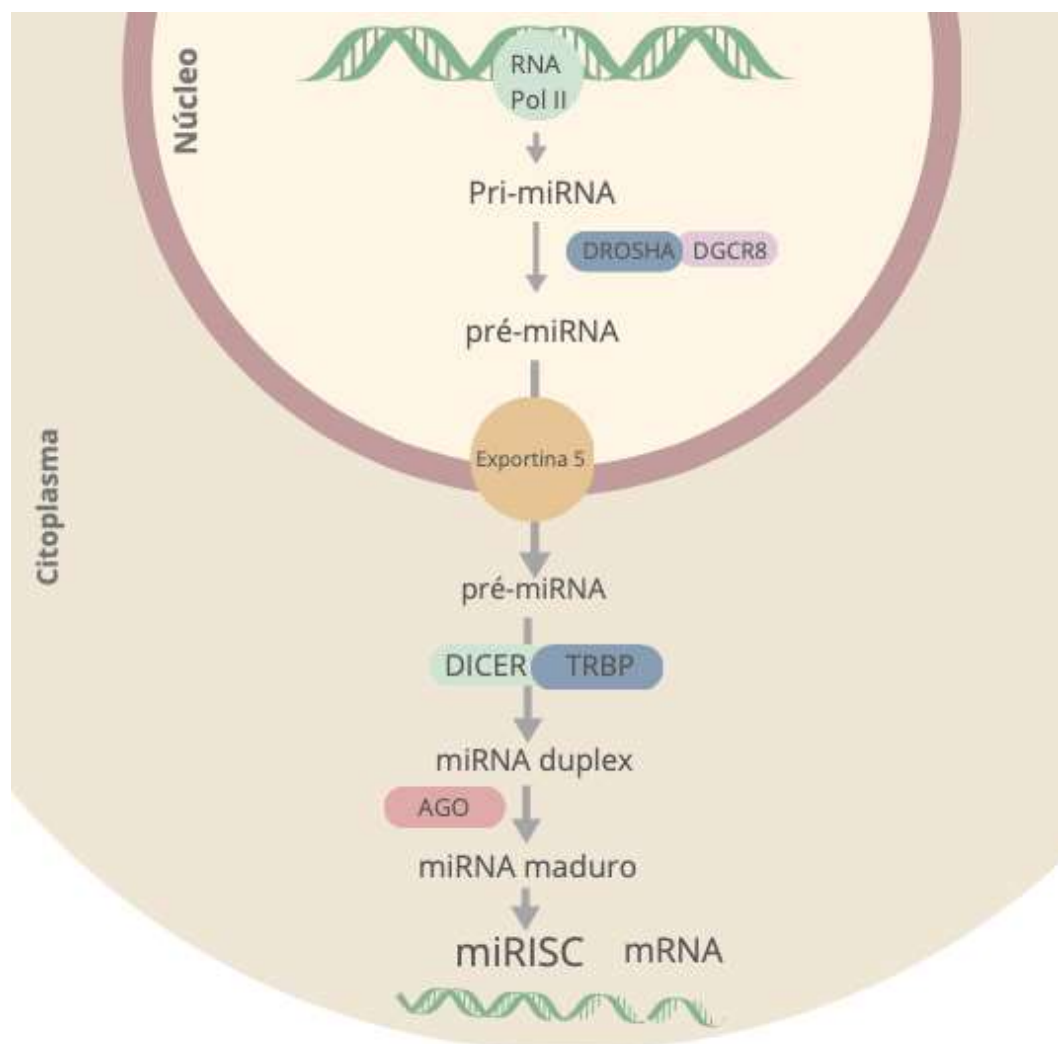
degradação do RNAm e inibem a fase de tradução proteica (CLOONAN et al., 2011). Quando essas moléculas se ligam a região do RNAm, clivam este ou suprimem a maquinaria da tradução proteica (CLOONAN et al., 2011). Adicionalmente, os miRNAs podem ser expressos em diferentes locais do cromossomo, como a partir da região 5', no braço 5p, ou a partir da região 3', no braço 3p (CLOONAN et al., 2011).

A transcrição de miRNA ocorre através da via canônica, pela enzima RNA polimerase II (RNA Pol II) (CHEN et al., 2012). Inicialmente, o produto do miRNA primário (pri-miRNA), é clivado através da RNase III DROSHA, associada à região crítica de síndrome de DiGeorge (DGCR8), formando um precursor de miRNAs maduros (pré-miRNAs), com 70 a 100 nucleotídeos (CLOONAN et al., 2011). Os pré-miRNAs são exportados do núcleo para o citoplasma pela Exportina 5 e são processados pela RNase III Dicer (CHEN et al., 2012). Depois, a Dicer é reposicionada pela proteína TRBP originando o miRNA com fita dupla (miRNA duplex) que permite a ligação a proteína Argonata (AGO), para que o miRNA maduro se acomode ao complexo-RNA de indução de silenciamento (RISC) (MOTT; MOHR, 2015; BARTEL, 2004). Posteriormente, os miRNAs maduros são incorporados a um complexo de RNA (RISC), que se liga ao mRNA alvo na região 3' não traduzida (3'UTR) e regula a expressão de proteínas através da clivagem do mRNA ou da repressão de sua tradução (MOTT et al., 2015; BARTEL, 2004).

Os miRNAs, são compreendidos como uma nova classe de fatores endócrinos e atuam no citoplasma, na circulação e em fluídos corporais, incluindo saliva, urina, leite materno e sangue. Essas moléculas são empacotadas em exossomos ou em microvessículas e os miRNAs extracelulares são carregados por lipoproteínas HDL ou ligadas, fora das vesículas, pela proteína AGO2. Estudos elucidam que esses modos de ação são capazes de proteger os miRNAs de degradarem e proporcionam estabilidade a molécula (CHEN et al., 2012; ZAIYOU; EL AMRI; BAKILLAH, 2018). Muitos miRNAs apresentam diferentes regulações no tecido adiposo branco em indivíduos obesos, quando comparados com indivíduos humanos não obesos (ORTEGA, 2010; ZAIYOU; EL AMRI; BAKILLAH, 2018). Em humanos, estudos mostram correlação entre a expressão de miRNAs, no

tecido adiposo e em diferentes componentes metabólicos, como IMC, adipogênese, glicemia e leptinemia (ZAIYOU; EL AMRI; BAKILLAH, 2018). Visto que os miRNAs são moléculas reguladoras pós-transcricionais, estudos recentes elucidam a desregulação dessas moléculas com a RI, modificação na adipogênese e disfunção endotelial (ZAIYOU; EL AMRI; BAKILLAH, 2018).

Figura 4 – Biogênese dos miRNAs e secreção. Adaptado Quintanilha et al. (2017)



Estudos anteriores analisaram a expressão alterada de miRNA em tecidos sensíveis à insulina de pacientes obesos e/ou DM2, sendo sugerido um papel potencial para essas pequenas moléculas de RNA em complicações metabólicas (LYNN et al., 2009). Durante os últimos 5 anos, foi demonstrado que os miRNAs não são apenas moléculas intracelulares, pois também são detectáveis fora das células nos fluidos corporais, como no soro, plasma, saliva,

urina, entre outros (KOSAKA; IGUCHI; OCHIYA, 2010). Eles são protegidos da degradação por enzimas RNAses que estão contidos em pequenas vesículas membranosas, embalados em HDL e vinculados a proteínas de ligação ao RNA (TURCHINOVICH et al., 2011). Além disso, é sugerido que os miRNAs extracelulares apresentam funções fisiológicas específicas, de acordo com a sua origem celular e função imunológica reguladora, migração e diferenciação celular e outros aspectos da comunicação célula a célula (KOSAKA; IGUCHI; OCHIYA, 2010). Com isso, tem-se o conceito de que os miRNAs extracelulares contidos nos fluidos corporais podem ser úteis como biomarcadores para a detecção e classificação de doenças (MAYR et al., 2013). A presença no plasma e a possibilidade de detectar e analisar pequenas variações interindividuais tornam os miRNAs circulantes excelentes biomarcadores, potenciais para doenças multifatoriais (ZAMBETAKI et al., 2012; GUAY; REGAZZI, 2013). Por conseguinte, os miRNAs de fluidos corporais podem proporcionar uma visão integrada dos fatores metabólicos de indivíduos diabéticos (GUAY; REGAZZI, 2013).

Atualmente, estudos buscam cada vez mais a relação entre o papel dos miRNAs na adipogênese e na obesidade, tendo a alteração de inúmeros miRNAs em pré-adipócitos no desenvolvimento do TA. Em humanos e animais existem evidências robustas que demonstram afetar a regulação da adipogênese e atuar como fatores pró-adipogênicos ou antiadipogênicos, de acordo com a função de seus genes-alvo (MARTINELLI et al., 2010 MCGREGOR; CHOI, 2011). Xie, Lim e Lodish (2009) observaram, em camundongos obesos, que 35 miRNA de um total de 574, foram expressos de maneira diferente, quando comparado com camundongos saudáveis. Não obstante, Zhu et al. (2017) verificaram, em pacientes diabéticos, após a cirurgia bariátrica by-pass gástrica em Y de Roux, à diminuição das concentrações de miR-122-5p, miR-29a-3p, miR-124-3p e miR-320a, além da diminuição da RI, da promoção da secreção de insulina induzida pela glicose e da proteção das célula β .

Com o aumento da prevalência das DCNT, como a obesidade e o DM2, é fundamental que haja estudos identificando biomarcadores que contribuam na prevenção e tratamento de doenças, como é o caso dos miRNAs circulantes,

estáveis e resistentes à degradação pelos RNAs, que são modificados conforme as condições fisiopatológicas (GILAD et al., 2008). Esta revisão analisa a expressão de quatro miRNAs (miR-145, miR-142, miR-186, miR-192) em obesidade e em DM2.

2 JUSTIFICATIVA

As DCNT, além de serem caracterizadas como doenças que apresentam fatores de risco que podem ser modificados, através de hábitos de vida, são, atualmente, a principal causa de morte (BRASIL, 2018). Por outro lado, os miRNAs tem mostrado, cada vez mais, um importante papel no tratamento dessas doenças. No presente estudo, foram selecionados quatro miRNAs que estão relacionados à fisiopatologia dessas doenças e podem ser potenciais alvos terapêuticos para a prevenção e tratamento de obesidade e DM2.

3 OBJETIVOS

Investigar os efeitos dos miRNAs como potenciais alvos terapêuticos na obesidade e DM2.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados Pubmed cujo período de inclusão foi entre o ano de 2010 até 2020. A revisão utilizou as palavras-chave que relacionaram 4 miRNAs (miRNA-142, miRNA-145, miRNA-186 e miRNA-192) na obesidade e DM2.

4.1 Seleção do estudo

Os fatores de exclusão foram estudos que não abordavam a diabetes e/ou a obesidade e nenhum dos quatro miRNAs selecionados para o estudo. Os artigos de revisão e estudos sobre temas de medicina chinesa, medicamentos, insulinoterapia, osteoporose, alterações do sistema nervoso central (SNC), DM1 e gestação também foram excluídos. Foram inclusos estudos com amostras de linhagem celulares e estudos sobre os métodos secundários de tratamento à obesidade, pré-diabéticos, CB, entre outros.

4.2 Extração de dados do estudo

Foram coletados dos estudos, os seguintes dados: tipo de estudo, população, amostra, extração de RNA, análise de miRNA, outros métodos, resultados principais, título do estudo, nome dos autores e ano da publicação.

5 RESULTADOS

Existem evidências crescentes de que os miRNAs estão relacionados à diversos processos fisiológicos e patológicos, que abarcam a obesidade e o DM2. Com isso, os estudos que elucidam os papéis dos miRNAs tornam-se cada vez mais relevantes diante do panorama complexo que são as DCNT.

Os catorze artigos foram realizados por grupos de pesquisa nos países: China, Espanha, Áustria, Suécia, Finlândia, Arábia Saudita, Estados Unidos, Itália e Brasil. Dentre os artigos analisados, seis dizem respeito ao miR-145, quatro ao miR-142, cinco ao miR-192 e um ao miR-186 (Tabela 1). As amostras utilizadas foram: plasma, soro, PBMC e tecido. Considerou estudos *in vitro* e *in vivo*, sendo as populações compostas por pacientes homens com DM2, pré-diabéticos, pacientes submetidos à CB, adolescentes obesos, mulheres, bovinos W e H, pacientes submetidos à lipoaspiração, ratos, camundongos e células.

As palavras-chave supramencionadas foram: 'miRNA-142' and 'type 2 diabetes', 'miRNA-145' and 'type 2 diabetes', 'miRNA-186' and 'type 2 diabetes', 'miRNA-192' and 'type 2 diabetes', 'miRNA-142' and 'obesity', 'miRNA-145' and 'obesity', 'miRNA-186' and 'obesity' and 'miRNA-192' and 'obesity' (Figura 5).

Figura 5 – Seleção dos artigos para a revisão

DADOS PUBMED	
Período de inclusão: 2010-2020	
Palavras-chave	
miR-142 and type 2 diabetes	n=13
miR-145 and type 2 diabetes	n=14
miR-186 and type 2 diabetes	n=1
miR-192 and type 2 diabetes	n=19
miR-142 and obesity	n=18
miR-145 and obesity	n=34
miR-186 and obesity	n=4
miR-192 and obesity	n=15
Excluídos	n = 119
Selecionados	n = 14

A expressão diminuída do miR-145 nos seis estudos mostrou que está correlacionada ao aumento da incidência de DM2, componentes pró-inflamatórios - LPS, receptor de leptina (LEPR), adipogênese, produção de TNF-alfa, Miosina VA (MYO5A), lisil oxidase (LOX) e ativador gangliosídeo GM2 (GM2A) – relacionados à RI (HE et al., 2020) COLLARES et al., 2014; LORENTE-CEBRIÁN, et al., 2014; GUO et al., 2012; IACOMINO et al., 2019). Contudo, Collares et al. (2014) mostraram que a expressão do MiR-145 não foi alterada nos indivíduos obesos quando comparados com os indivíduos controle. Por outro lado, Lin et al. (2014) observaram que a expressão aumentada do miR-145 está relacionada ao aumento de lipólise.

Os resultados da expressão do miR-192 foram contraditórios Yang et al. (2014) mostraram que a expressão do miR-192 diminuiu em pacientes com DM2 quando comparado à pacientes controle. Diferente de Jaeger et al. (2018), que mostraram o aumento na expressão do miR-192 tanto em indivíduos com DM2, quanto em camundongos diabéticos. Mysore et al. (2016) observaram que marcadores antropométricos, como o IMC, são correlacionados de forma

negativa a expressão do miR-192. Castaño et al. (2018) relataram que este miRNA foi aumentado em indivíduos obesos.

Os quatro estudos com a expressão do miR-142 relataram que o aumento deste miRNA foi encontrado em indivíduos com DM2, obesos mórbidos – relacionados ao IMC, as adipocinas inflamatórias e a leptina (LEP), inflamação (aguda e crônica), ganho de peso de gordura dorsal entre os bovinos W e H (ORTEGA et al., 2014; RAWAF, 2019; ZHAO et al. 2017; GUO et al., 2012).

Estudo feito por YANG et al. (2014) mostrou que a expressão do miR-186 não foi diminuída em pacientes com DM2, quando comparados à pacientes controle.

Tabela 1 – Análise da expressão dos miRNAs na obesidade e na DM

População	Amostra	Resultados Principais	Referência
Homens n=12 (6 com DM2 e 6 controle)	Plasma	Indivíduos com DM2 apresentaram aumento da expressão de miR-142-3p e diminuição da expressão miR-192	ORTEGA et al. (2014)
Pacientes com DM2 vs. controle e em camundongos	PBMC	Expressão miR-145 diminuída em pacientes DM2. O LPS diminuiu a expressão de miR-145.	HE et al. (2020)
Indivíduos diabéticos, pré-diabéticos e controle (n=60)	Soro	Expressão dos miR-192 e miR-186 não diminuíram nos pacientes com DM2 em comparação ao controle	YANG et al. (2014)
Pacientes com DM2 e controle. Camundongos com DM2 e controle.	Soro	Indivíduos que desenvolveram DM2 apresentaram aumento na expressão de miR-192. Camundongos com diabetes apresentaram uma maior expressão do miR-192	JAEGER et al. (2018)
Pacientes submetidos a CB	Plasma e soro	Expressão de miR-192 correlacionado negativamente com os TGs séricos e positivamente com o HDL. Expressão de miR-192 é relacionado negativamente com o IMC em pacientes com sobrepeso.	MYSORE et al. (2016)
Adolescentes obesos mórbidos (n=250)	Plasma	Aumento da expressão do miR-142-3p em obesos mórbidos relacionados com IMC, adipocinas e leptina	RAWAF et al (2019)
Mulheres (n=300)	Plasma	Aumento da expressão do miR-142 relacionado com a inflamação e ganho de peso	ZHAO et al. (2017)
Bovinos Wagyu e Holstein	Tecido adiposo	Aumento da expressão de miR-142 em bovinos Wagyu	GUO et al. (2017)

População	Amostra	Resultados Principais	Referência
Camundongos magros com exossomos isolados de camundongos obesos	Plasma	Aumento da expressão de miR-192 em obesos	CASTAÑO et al. (2018)
15 pacientes com indicação para CB e 15 pacientes controle (não obesos) Ratos macho	Tecido subcutâneo, fígado e gordura visceral Tecido adiposo branco (TAB)	MiR-145 não mudou entre obesos e controle. Correlação negativa entre a expressão do gene miR-145 e LEPR na gordura visceral dos pacientes obesos	COLLARES et al. (2014)
Ratos macho	TAB	Expressão forçada do miR atenuou a lipólise	LIN et al. (2014)
Mulheres e homens saudáveis submetidos à lipospiração	TAB	Expressão miR-145 na lipólise dos adipócitos procede um aumento da produção de TNF- α .	LORENTE-CEBRIÁN et al. (2014)
Estudo <i>in vitro</i>	Células de adipócitos de suínos e gordura desdiferenciada porcina primária	Regulação positiva do miR-145 inibiu adipogênese	GUO et al. (2012)

6 DISCUSSÃO

Cada vez mais estudos tem buscado elucidar a fisiopatologia de inúmeras doenças com o intuito de desenvolver novos caminhos terapêuticos. Dessa forma, os miRNAs ganham atenção como um possível alvo terapêutico. Desde 1993, quando descobertos, os miRNAs foram relacionados a mecanismos biológicos como reguladores gênicos (LEE; FEINBAUM; AMBROS 1993). É estimado que ainda tenha miRNAs desconhecidos, o que enaltece a importância destes estudos para novas descobertas (MATTICK et al., 2006).

Estudos de genoma usam cada vez mais microarray combinado com cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-qPCR). O primeiro alcança resultados melhores à medida que se tem amostras mais homogêneas entre os grupos estudados (NESS, 2007). A plataforma de microarrays atingiu a validação e a padronização de métodos, a impressão eficiente de sonda, a visualização de sinais e o manuseio de líquidos. Atualmente, foi alcançado um progresso no acoplamento do microarranjo de DNA ao microsistema de manipulação de líquidos e no subsistema de suporte que irá gerar o dispositivo de laboratório portátil em chip (LOC) autônomo (NESS, 2007). No que concerne a quantificação dos níveis de RNAm no estado de equilíbrio pela reação em RT-qPCR, é de extrema relevância para a quantificação da expressão gênica, pautado por métodos eficazes e rápidos que permitem a quantificação de genes e/ou resultados de transcrição em amostras ambientais, mostrar a especificidade e a sensibilidade que permitem a análise da expressão gênica de quantidades pequenas de RNA (SMITH; OSBORN, 2009).

Os miRNAs apresentam relação com a modulação da resposta inflamatória nas diversas DCNT por atuar com diversas vias e componentes. A ativação de fatores de transcrição, como o NF- κ B por LPS, são correlacionadas ao risco elevado e progressão de DCV, tendo como fisiopatologia destas doenças a regulação dos miRNAs. A regulação dos processos inflamatórios ocorre pela diapedese de monócitos, pela

síntese de citocinas por macrófagos, dentre outros (HULSMANS; DE KEYZER; HOLVOET, 2011).

He et al. (2019) analisaram a diminuição significativa ($p < 0.05$) dos níveis de miR-145 em PBMC – coletas frescas e criopreservadas utilizadas para avaliações como respostas imunológicas – nos DM2 (n=16), quando comparados ao controle (n=17). No mesmo estudo houveram outros resultados relevantes: (i) o LPS diminuiu a expressão de miR-145, (ii) a atividade do anti-miR-145 provocou inflamação hepática e aumento de quimiocinas sérica em camundongos C57BL/6J e (iii) a superexpressão do miR-145 inibiu o números de macrófagos recrutados, reduziu o peso corporal e melhorou o metabolismo da glicose em camundongos db/db (HE et al., 2019). O ensaio por PBMC necessita de isolamento e criopreservação sob condições estritas definidas que permitam recuperação, viabilidade e funcionalidade adequada, sendo o tempo de processamento um dos fatores de limitação para este ensaio (deve ser menor que oito horas a partir do momento de coleta) (LOZANO-OJALVO et al., 2015).

Collares et al. (2014) analisaram, em amostras do tecido subcutâneo, do fígado e da gordura visceral de 15 pacientes obesos com indicação de CB, o miR-145 e a sua correlação com a expressão de LEP, LEPR, IGF1, IL-10. O TA contém diferentes linhagens celulares e tem função endócrina por secretar estas adipocinas e genes (FUNAHASHI et al., 1999; MATSUZAWA; FUNAHASHI; NAKAMURA, 2002). Observaram a correlação negativa entre a expressão do gene miR-145 e LEPR na gordura visceral dos pacientes obesos, este pode ocasionar hiperleptinemia e resistência à leptina (COLLARES et al., 2014). Outros estudos supramencionados também relacionaram o papel relevante do miR-145 em vias da inflamação sistêmica, crônica e de baixa intensidade, esta relacionada à fisiopatologia da obesidade e a mediadores da RI com um efeito pró-lipolítico (GUO et al., 2012; KIRBY et al., 2016; LORENTE-CEBRIÁN et al., 2014).

Figura 6 - Expressão do miR-145 na obesidade. Adaptado Grant et al. (2004).



Ainda, Jaeger et al. (2018) realizaram estudo com o intuito de observar miRNAs circulantes associados à patologia do DM2 em pacientes com SM, dentre eles, DM2 e controle. Na primeira validação transversal miRNA, incluindo o miR-192, foram analisados por qRT-PCR e observaram maior expressão deste miRNA em pacientes diabéticos.

Por outro lado, Yang et al. (2014) verificaram que a expressão de dez miRNAs, sendo dois deles o miR-186 e o miR-192, não foram alterados em indivíduos com DM2 (n = 24) quando comparados à controle (n = 20), exceto do miR-23. Os miRNAs candidatos foram identificados através de sequenciamento Solexa (Illumina) de alto rendimento e PCR de transcrição reversa quantitativa de loop-tronco (RT-qPCR).

Os miRNAs circulantes podem atuar como um novo modo de comunicação entre os tecidos sensíveis à insulina (JAEGER et al., 2018). Suas funções fisiológicas dependem de sua origem celular, da função imunológica reguladora, migração e diferenciação celular e demais mecanismos da comunicação célula a célula (KOSAKA; IGUCHI; OCHIYA, 2010). Além disso, estudos sugeriram um papel relevante para os miRNA tanto em mecanismos intracelulares quanto em extracelulares como no soro, plasma, salina, entre outros (LYNN, 2009; KOSAKA; IGUCHI; OCHIYA, 2010). Os miRNAs são protegidos pela degradação de RNases, por se situarem em pequenas vesículas membranosas, como o exossomo, envoltos em HDLs e vinculados a proteínas (AGO2)

(TURCHINOVICH et al., 2011). Assim, é sugerido que os miRNAs extracelulares dos fluídos corporais estão relacionados com os biomarcadores nas diversas doenças sistêmicas complexas, que fornece visão integrada do perfil metabólico de pacientes com diabetes (ZAMBETAKI et al., 2012; MAYR et al., 2013; GUAY; REGAZZI, 2013; GUAY et al., 2011).

Ortega et al. (2014) identificaram a diminuição significativa ($p < 0,0001$) do miR-192 circulante em um estudo transversal feito em homens diabéticos quando comparado com controle. Não obstante, Jaeger et al. (2018) analisaram miRNAs circulantes em um estudo piloto de pacientes ($n=18$) com SM, e, durante o acompanhamento de seis anos, parte da população desenvolveu diabetes ($n=9$). Esta apresentou aumento da expressão do miR-192 e, ao comparar camundongos nocautes AKT2 diabéticos com camundongos do tipo selvagem, observaram também aumento na expressão de miR-192 e miR-194. Estudos de validação transversal envolvendo pacientes com diabetes compararam o miR-192, miR-194 e miR-215 e observaram maiores expressões nos indivíduos com esta doença (JAEGER et al., 2018).

O miR-192* (miR-192-3p) foi relacionado com o armazenamento de TG por MYSORE et al. (2016), que investigaram, em obesos mórbidos, a correlação negativa do miR-192 quando comparado ao TG sérico e ao IMC, e positiva, com o HDL. O miR-192* é caracterizado pelo braço 3' originado do mesmo pré-miRNA que o miR-192 (mir-192-5p) compreendido na DM2, doença hepática, câncer e genes no metabolismo dos lipídios. Castaño et al. (2018) analisaram o aumento do perfil dos miRNAs – incluindo o miR-192 - dos exossomos no plasma de camundongos, pela indução à glicose, a RI, e conferiram o papel central dos miRNAs exossômicos relacionados a obesidade, da intolerância à glicose e na dislipidemia.

AL-RAWAF (2019) analisou miRNAs circulantes em adolescentes com obesidade mórbida e elucidou o papel dos miRNAs como biomarcadores fundamentais na patogênese da obesidade em crianças ou em

adolescentes com excesso de peso. Houve, neste estudo, um aumento na expressão do miR-142-3p e foi associado a alterações nas medidas antropométrica e nas concentrações de adipocinas, leptina, adiponectina, HOMA-IR, lipídios plasmáticos circulantes, insulina, TG, HDL, LDL, entre outros (AL-RAWAF, 2019). O miR-142 no plasma foi analisado por GUO et al. (2016) em uma população de mulheres saudáveis (n=40) e foi estabelecida escala de ganho de peso e inflamação relacionada ao miR.

Guo et al. (2016) investigaram o papel dos miRNAs na deposição de gordura bovina, através de um sequenciamento de RNA, para determinar os miRNAs mais relevantes na deposição de lipídeos da carne. Foram comparadas amostras de RNA entre bovinos de alta gordura muscular, os W, e de gordura intramuscular moderada, os H. O miR-142-3p apresentou expressão mais elevada em W quando contraposto ao H e foi sugerido que estes alvos podem influenciar na deposição de gordura na carne bovina (GUO et al., 2016).

7 CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a descoberta e a caracterização dos miRNAs tem resultado em grande inovação na área da ciência. Os miRNAs são considerados potenciais alvos reguladores da epigenética, tendo em vista os diversos estudos mostrando o seu papel como biomarcador em doenças. Contudo, ainda é necessário que haja mais estudos sobre as expressões de miRNAs *in vitro* e *in vivo* com o objetivo de elucidar a eficácia e a viabilidade para considerar os miRNAs como o diagnóstico, através do uso rotineiro, e como marcadores prognósticos de DCNT. Assim, com a epidemia de DM2 e obesidade, tem-se a importância de pesquisar e desenvolver uma medicina personalizada, que contempla o tratamento de pacientes através de suas assinaturas epigenéticas.

REFERÊNCIAS

AMAR, J. *et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. **EMBO Mol Med**, [s.l.], v. 3, n. 9, p. 559-72, Sept. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735552>. Acesso em: 4 jan. 2020.

AMERES, S. L.; ZAMORE, P. D. Diversifying microRNA sequence and function. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 14, n. 8, p. 475-88, Aug 2013. ISSN 1471-0080. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800994> >. Acesso em: 7 jun. 2020.

ASSOCIATION, A. D. 5. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. Suppl 1, p. S44-S47, 01 2017. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979892> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

ANJOS, L. A. [Body mass index (body mass/body height-2) as indicator of nutritional status in adults: review of the literature]. **Rev Saude Publica**, v. 26, n. 6, p. 431-6, Dec 1992. ISSN 0034-8910. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1342535> >. Acesso em: 7 jan. 2020.

BAKER, E. J. *et al.* Metabolism and functional effects of plant-derived omega3 Fatty acids in humans. **Prog Lipid Res**, v. 64, p. 30-56, 10 2016. ISSN 1873 2194. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496755> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BALUSAMY, S. R. *et al.* Phyllanthus emblica fruit extract attenuates lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes via activating apoptosis mediated cell death. **Phytomedicine**, v. 66, p. 153129, Jan 2020. ISSN 1618-095X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794911> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BHATT, K.; KATO, M.; NATARAJAN, R. Mini-review: emerging roles of microRNAs in the pathophysiology of renal diseases. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 310, n. 2, p. F109-18, Jan 2016. ISSN 1522-1466. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538441> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BOON, R. A.; VICKERS, K. C. Intercellular transport of microRNAs. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 33, n. 2, p. 186-92, Feb 2013. ISSN 1524-4636. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325475> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2017**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2018. *E-book*. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf. Acesso em: 5 jul. 2020.

BRUN, P. *et al.* Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 292, n. 2, p. G518-25, Feb 2007. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023554> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BURCELIN, R.; GARIDOU, L.; POMIÉ, C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases. **Semin Immunol**, v. 24, n. 1, p. 67-74, Feb 2012. ISSN 1096-3618. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265028> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

BURDGE, G. C.; WOOTTON, S. A. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. **Br J Nutr**, v. 88, n. 4, p. 411-20, Oct 2002. ISSN 0007-1145. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12323090> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CALDER, P. C. *et al.* A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. **Br J Nutr**, v. 109 Suppl 1, p. S1-34, Jan 2013. ISSN 1475-2662. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343744> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CALDER, P. C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 79, n. 3-5, p. 101-8, 2008 Sep-Nov 2008. ISSN 0952-3278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951005> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CALDER, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 355-74, Mar 2010. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254027> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CALDER, P. C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. **Biochimie**, v. 91, n. 6, p. 791-5, Jun 2009. ISSN 1638-6183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455748> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CALDER, P. C.; YAQOUB, P. Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. **Postgrad Med**, v. 121, n. 6, p. 148-57, Nov 2009. ISSN 1941-9260. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940425> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CANELLA, D. S. *et al.* Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e92752, 2014. ISSN 1932 6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667658> > Acesso em: 5 jul. 2020.

CANI, P. D. *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia Induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes**, v. 57, n. 6, p. 1470-81, Jun 2008. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305141> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CARICILLI, A. M. *et al.* Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR knockout mice. **PLoS Biol**, v. 9, n. 12, p. e1001212, Dec 2011. ISSN 1545

7885. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162948> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

CASTAÑO, C. *et al.* Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 115, n. 48, p. 12158-12163, 11 2018. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30429322> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

CASULA, M. *et al.* Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. **Atheroscler Suppl**, v. 14, n. 2, p. 243-51, Aug 2013. ISSN 1878-5050. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958480> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

CHEN, C. *et al.* Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. **Mol Metab**, v. 6, n. 9, p. 943-957, 09 2017. ISSN 2212-8778. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951820> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

CHO, N. H. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence For 2017 and projections for 2045. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 138, p. 271-281, Apr 2018. ISSN 1872-8227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29496507> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

CLOONAN, N. *et al.* MicroRNAs and their isomiRs function cooperatively to target common biological pathways. **Genome Biol**, v. 12, n. 12, p. R126, Dec 2011. ISSN 1474-760X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208850> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

CORORVE FINGERET, M.; GLEAVES, D. H.; PEARSON, C. A. On the Methodology of body image assessment: the use of figural rating scales to evaluate body dissatisfaction and the ideal body standards of women. **Body Image**, v. 1, n. 2, p. 207-12, May 2004. ISSN 1873-6807. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089153> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

COSTES, S. *et al.* β -Cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much Of too few? **Diabetes**, v. 62, n. 2, p. 327-35, Feb 2013. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349537> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

CREELY, S. J. *et al.* Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 3, p. E740-7, Mar 2007. ISSN 0193-1849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090751> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

DEFRONZO, R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773-95, Apr 2009. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336687> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

DETOURNAY, B. *et al.* [Medical resources consumption of type 2 diabetics in France in 1998]. **Diabetes Metab**, v. 26, n. 3, p. 225-31, May 2000. ISSN 1262-3636. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880898> >. Acesso em: 8 jun. 2020.

DOMINGUE, B. W. *et al.* Polygenic risk predicts obesity in both white and black young adults. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e101596, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992585> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

DUNCAN, E. R. *et al.* Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function in vivo. **Diabetes**, v. 57, n. 12, p. 3307-14, Dec 2008. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835939> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FEDERICI, M. *et al.* G972R IRS-1 variant impairs insulin regulation of endothelial nitric oxide synthase in cultured human endothelial cells. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 399-405, Jan 2004. ISSN 1524-4539. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707024> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FENECH, M. *et al.* Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **J Nutrigenet Nutrigenomics**, v. 4, n. 2, p. 69-89, 2011. ISSN 1661-6758. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625170> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FIOLET, T. *et al.* Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **BMJ**, v. 360, p. k322, 02 2018. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29444771> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FOCK, R. A. *et al.* Effects of protein-energy malnutrition on NF-kappaB signalling in murine peritoneal macrophages. **Inflammation**, v. 33, n. 2, p. 101-9, Apr 2010. ISSN 1573-2576. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19876726> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FRANKS, P. W.; MCCARTHY, M. I. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. **Science**, v. 354, n. 6308, p. 69-73, 10 2016. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846494> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FREDERIKSEN, B. *et al.* Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). **JAMA Pediatr**, v. 167, n. 9, p. 808-15, Sep 2013. ISSN 2168-6211. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836309> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

FUNAHASHI, T. *et al.* Role of adipocytokines on the pathogenesis of Atherosclerosis in visceral obesity. **Intern Med**, v. 38, n. 2, p. 202-6, Feb 1999. ISSN 0918-2918. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225688> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GILAD, S. *et al.* Serum microRNAs are promising novel biomarkers. **PLoS One**, v. 3, n. 9, p. e3148, Sep 2008. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18773077> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

LAU, W. B. *et al.* Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. **Circ J**, v. 81, n. 7, p. 920-928, Jun 2017. ISSN 1347-4820. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603178> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GOYENS, P. L. *et al.* Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 1, p. 44-53, Jul 2006. ISSN 0002-9165. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825680> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GREGG, E. W.; SATTAR, N.; ALI, M. K. The changing face of diabetes complications. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 4, n. 6, p. 537-47, 06 2016. ISSN 2213-8595. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156051> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GUARIGUATA, L. *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, n. 2, p. 137-49, Feb 2014. ISSN 1872-8227. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630390> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GUAY, C.; REGAZZI, R. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol**, v. 9, n. 9, p. 513-21, Sep 2013. ISSN 1759-5037. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629540> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GUO, L. *et al.* A Comprehensive Analysis of miRNA/isomiR Expression with Gender Difference. **PLoS One**, v. 11, n. 5, p. e0154955, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27167065> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

GUO, Y. *et al.* Up-regulated miR-145 expression inhibits porcine preadipocytes differentiation by targeting IRS1. **Int J Biol Sci**, v. 8, n. 10, p. 1408-17, 2012. ISSN 1449-2288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197937> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

HARTELL, N. A.; ARCHER, H. E.; BAILEY, C. J. Insulin-stimulated endothelial nitric oxide release is calcium independent and mediated via protein kinase B. **Biochem Pharmacol**, v. 69, n. 5, p. 781-90, Mar 2005. ISSN 0006-2952. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710355> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

HE, M. *et al.* miR-145 improves metabolic inflammatory disease through multiple pathways. **J Mol Cell Biol**, v. 12, n. 2, p. 152-162, Feb 2020. ISSN 1759-4685. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30941422> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

HERRERA, B. M. *et al.* Global microRNA expression profiles in insulin target tissues in a spontaneous rat model of type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 53, n. 6, p. 1099-109, Jun 2010. ISSN 1432-0428. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20198361> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

HINNEY, A.; HEBEBRAND, J. Polygenic obesity in humans. **Obes Facts**, v. 1, n. 1, p. 35-42, 2008. ISSN 1662-4025. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054160> >. Acesso em: 5 ju. 2020.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177-185, 02 2017. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179656> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

HULSMANS, M.; DE KEYZER, D.; HOLVOET, P. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis. **FASEB J**, v. 25, n. 8, p. 2515-27, Aug 2011. ISSN 1530-6860. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507901> >. Acesso em: 5 ju. 2020.

HUNTZINGER, E.; IZAURRALDE, E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. **Nat Rev Genet**, v. 12, n. 2, p. 99-110, Feb 2011. ISSN 1471-0064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245828> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

IACOMINO, G. *et al.* Circulating microRNAs are associated with early childhood obesity: results of the I.Family Study. **Genes Nutr**, v. 14, p. 2, 2019. ISSN 1555 8932. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30651891> >.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: **International Diabetes Federation**, 2015.

JAEGER, A. *et al.* Circulating microRNAs -192 and -194 are associated with the presence and incidence of diabetes mellitus. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 14274, 09 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30250222> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

JAVEED, N.; MATVEYENKO, A. V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **Physiology (Bethesda)**, v. 33, n. 2, p. 138-150, 03 2018. ISSN 1548-9221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29412061> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

JERALA, R. Structural biology of the LPS recognition. **Int J Med Microbiol**, v. 297, n. 5, p. 353-63, Sep 2007. ISSN 1438-4221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481951> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068-83, Mar 2014. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315620> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SAAD, M. J.; SANTOS, A.; PRADA, P. O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. **Physiology (Bethesda)**, v. 31, n. 4, p. 283-93, 07 2016. ISSN 1548-9221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27252163> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

KAMPOLI, A. M. *et al.* Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. **Curr Pharm Des**, v. 17, n. 37, p. 4147-58, Dec 2011. ISSN 1873-4286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204375> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

KASINATH, B. S. *et al.* Regulation of mRNA translation in renal physiology and disease. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 297, n. 5, p. F1153-65, Nov 2009. ISSN 1522-1466. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535566> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

KATO, M.; CASTRO, N. E.; NATARAJAN, R. MicroRNAs: potential mediators and biomarkers of diabetic complications. **Free Radic Biol Med**, v. 64, p. 85-94, Sep 2013. ISSN 1873-4596. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770198> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

KATO, M. *et al.* A microRNA circuit mediates transforming growth factor- β 1 Autoregulation in renal glomerular mesangial cells. **Kidney Int**, v. 80, n. 4, p. 358-68, Aug 2011. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21389977> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

GRANT, R. W.; DIXIT, V. D. Adipose tissue as an immunological organ. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 3, p. 512-8, Mar 2015. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612251> >. Acesso em: 4 jan. 2020.

KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, v. 21, n. 9, p. 1414-31, Sep 1998. ISSN 0149-5992. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727886> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

KIRBY, T. J. *et al.* Integrative mRNA-microRNA analyses reveal novel interactions related to insulin sensitivity in human adipose tissue. **Physiol Genomics**, v. 48, n. 2, p. 145-53, Feb 2016. ISSN 1531-2267. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672043> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

KONDKAR, A. A.; ABU-AMERO, K. K. Utility of circulating microRNAs as clinical biomarkers for cardiovascular diseases. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 821823, 2015. ISSN 2314-6141. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710029> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

KOSAKA, N.; IGUCHI, H.; OCHIYA, T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. **Cancer Sci**, v. 101, n. 10, p. 2087-92, Oct 2010. ISSN 1349-7006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20624164> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

LEE, Y. H. *et al.* Glucagon is the key factor in the development of diabetes. **Diabetologia**, v. 59, n. 7, p. 1372-1375, 07 2016. ISSN 1432-0428. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115412> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

LEE, R. C.; FEINBAUM, R. L.; AMBROS, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. **Cell**, v. 75, n. 5, p. 843-54, Dec 1993. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8252621> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

LIN, S.; GREGORY, R. I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 15, n. 6, p. 321-33, Jun 2015. ISSN 1474-1768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998712> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

LIN, Y. Y. *et al.* KSRP and MicroRNA 145 are negative regulators of lipolysis in white adipose tissue. **Mol Cell Biol**, v. 34, n. 12, p. 2339-49, Jun 2014. ISSN 1098-5549. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732799> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

LORENTE-CEBRIÁN, S. *et al.* MicroRNAs regulate human adipocyte lipolysis: effects of miR-145 are linked to TNF- α . **PLoS One**, v. 9, n. 1, p. e86800, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475180> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

LYNN, F. C. Meta-regulation: microRNA regulation of glucose and lipid metabolism. **Trends Endocrinol Metab**, v. 20, n. 9, p. 452-9, Nov 2009. ISSN 1879-3061. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800254> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MARTINELLI, R. *et al.* miR-519d overexpression is associated with human obesity. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 11, p. 2170-6, Nov 2010. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057369> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MASON, K.; PAGE, L.; BALIKCIOGLU, P. G. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. **Pediatr Ann**, v. 43, n. 9, p. e218-24, Sep 2014. ISSN 1938-2359. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198446> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MATARESE, L. E.; PORIES, W. J. Adult weight loss diets: metabolic effects and outcomes. **Nutr Clin Pract**, v. 29, n. 6, p. 759-67, Dec 2014. ISSN 1941-2452. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25293593> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; NAKAMURA, T. Molecular mechanism of vascular disease in metabolic syndrome X. **J Diabetes Complications**, v. 16, n.

1, p. 17-8, 2002 Jan-Feb 2002. ISSN 1056-8727. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872360> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MATTICK, J. S. *et al.* RNA regulation of epigenetic processes. **Bioessays**, v. 31, n. 1, p. 51-9, Jan 2009. ISSN 1521-1878. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154003> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MATTICK, J. S.; MAKUNIN, I. V. Non-coding RNA. **Hum Mol Genet**, v. 15 Spec No 1, p. R17-29, Apr 2006. ISSN 0964-6906. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651366> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MATTICK, J. S. The functional genomics of noncoding RNA. **Science**, v. 309, n. 5740, p. 1527-8, Sep 2005. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141063> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MAYR, M. *et al.* MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarker discovery. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 33, n. 2, p. 206-14, Feb 2013. ISSN 1524-4636. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325478> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MCCARTHY, M. I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. **N Engl J Med**, v. 363, n. 24, p. 2339-50, Dec 2010. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21142536> >. Acesso em: 4 jul. 2020.

MCGREGOR, R. A.; CHOI, M. S. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. **Curr Mol Med**, v. 11, n. 4, p. 304-16, Jun 2011. ISSN 1875-5666. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21506921> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

MEDZHITOV, R.; HORNG, T. Transcriptional control of the inflammatory response. **Nat Rev Immunol**, v. 9, n. 10, p. 692-703, Oct 2009. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19859064> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

MOLFINO, A. *et al.* Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Critical Illness: Anti-Inflammatory, Proresolving, or Both? **Oxid Med Cell Longev**, v. 2017, p. 5987082, 2017. ISSN 1942-0994. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694914> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

MULVIHILL, M. M.; NOMURA, D. K. Metabolomic strategies to map functions of metabolic pathways. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 307, n. 3, p. E237-44, Aug 2014. ISSN 1522-1555. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918200> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

MUNIYAPPA, R. *et al.* Cardiovascular actions of insulin. **Endocr Rev**, v. 28, n. 5, p. 463-91, Aug 2007. ISSN 0163-769X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525361> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

MYSORE, R. *et al.* MicroRNA-192* impairs adipocyte triglyceride storage. **Biochim Biophys Acta**, v. 1861, n. 4, p. 342-51, Apr 2016. ISSN 0006-3002.

Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747651> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

NESS, S. A. Microarray analysis: basic strategies for successful experiments. **Mol Biotechnol**, v. 36, n. 3, p. 205-19, Jul 2007. ISSN 1073-6085. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873407> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

OLIVEIRA, A. G. *et al.* Physical exercise reduces circulating lipopolysaccharide and TLR4 activation and improves insulin signaling in tissues of DIO rats. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 784-96, 03 2011. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282367> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional genomics. **Annu Rev Genomics Hum Genet**, v. 5, p. 71-118, 2004. ISSN 1527-8204. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485344> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

ORTEGA, F. J. *et al.* MiRNA expression profile of human subcutaneous adipose and during adipocyte differentiation. **PLoS One**, v. 5, n. 2, p. e9022, Feb 2010. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126310> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

ORTEGA, F. J. *et al.* Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. **Diabetes Care**, v. 37, n. 5, p. 1375-83, 2014. ISSN 1935-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478399> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

PARK, I. S. *et al.* Expression of transforming growth factor-beta and type IV collagen in early streptozotocin-induced diabetes. **Diabetes**, v. 46, n. 3, p. 473-80, Mar 1997. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032105> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

PENDERGRASS, M. *et al.* Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 1, p. E92-100, Jan 2007. ISSN 0193-1849. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896161> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

QUINTANILHA, B. J. *et al.* Nutrимиomics: Role of microRNAs and Nutrition in Modulating Inflammation and Chronic Diseases. **Nutrients**, v. 9, n. 11, Oct 2017. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077020> >. Acesso em: 20 jul. 2020.

RANKINEN, T. *et al.* The human obesity gene map: the 2005 update. **Obesity (Silver Spring)**, v. 14, n. 4, p. 529-644, Apr 2006. ISSN 1930-7381. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741264> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

RAWAF, H. A. Circulating microRNAs and adipokines as markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. **Clin Nutr**, v. 38, n. 5, p. 2231-2238, 10 2019. ISSN 1532-1983. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30309709> >.

RIZZA, R. A. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. **Diabetes**, v. 59, n. 11, p. 2697-707, Nov 2010. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705776> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. **Nutrients**, v. 10, n. 4, Mar 2018. ISSN 2072-6643. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29601492> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SAAD, M. J.; SANTOS, A.; PRADA, P. O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. **Physiology (Bethesda)**, v. 31, n. 4, p. 283-93, 07 2016. ISSN 1548-9221. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27252163> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SAISHO, Y. Importance of Beta Cell Function for the Treatment of Type 2 Diabetes. **J Clin Med**, v. 3, n. 3, p. 923-43, Aug 2014. ISSN 2077-0383. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237486> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. **Cell**, v. 148, n. 5, p. 852-71, Mar 2012. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385956> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N.; DALLI, J. New pro-resolving n-3 mediators bridge resolution of infectious inflammation to tissue regeneration. **Mol Aspects Med**, v. 64, p. 1-17, 12 2018. ISSN 1872-9452. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802833> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

SHULMAN, G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. **N Engl J Med**, v. 371, n. 23, p. 2237-8, 12 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470706> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SIMOPOULOS, A. P. Nutrigenetics/Nutrigenomics. **Annu Rev Public Health**, v. 31, p. 53-68, 2010. ISSN 1545-2093. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070200> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

SMITH, C. J.; OSBORN, A. M. Advantages and limitations of quantitative PCR (Q-PCR)-based approaches in microbial ecology. **FEMS Microbiol Ecol**, v. 67, n. 1, p. 6-20, Jan 2009. ISSN 0168-6496. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120456> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

STANČÁKOVÁ, A.; LAAKSO, M. Genetics of Type 2 Diabetes. **Endocr Dev**, v. 31, p. 203-20, 2016. ISSN 1662-2979. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26824439> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

TURCHINOVICH, A. *et al.* Characterization of extracellular circulating microRNA. **Nucleic Acids Res**, v. 39, n. 16, p. 7223-33, Sep 2011. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609964> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

VICENT, D. *et al.* The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 111, n. 9, p. 1373-80, May 2003. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727929> >. Acesso em: 6 jul. 2020.

VIESTI A COLLARES, R. *et al.* The expression of LEP, LEPR, IGF1 and IL10 in obesity and the relationship with microRNAs. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93512, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24690978> >. Acesso em: 5 jul. 2020.

VIGITEL BRAZIL 2018: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2018. Acessado em: 5 jul. 2020.

WHEATCROFT, S. B. *et al.* Preserved gluco-regulation but attenuation of the vascular actions of insulin in mice heterozygous for knockout of the insulin receptor. **Diabetes**, v. 53, n. 10, p. 2645-52, Oct 2004. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448096> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

WHEATCROFT, S. B. *et al.* Preserved gluco-regulation but attenuation of the vascular actions of insulin in mice heterozygous for knockout of the insulin receptor. **Diabetes**, v. 53, n. 10, p. 2645-52, Oct 2004. ISSN 0012-1797. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448096> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

WILBORN, C. *et al.* Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 2, p. 4-31, Dec 2005. ISSN 1550-2783. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500955> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em: 20 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 20 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. Fact shee. 2014. Acesso em: 20 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report a WHO Consultation. WHO technical Report Series 894, 2000; 252 p. Acesso em: 20 jun. 2020.

WORLD HEALTH, O. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.

XIE, H.; LIM, B.; LODISH, H. F. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity. **Diabetes**, v. 58, n. 5, p. 1050-7, May 2009. ISSN 1939-327X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188425> >. Acessado em: 6 jul. 2020.

YANG, Z. *et al.* Serum miR-23a, a potential biomarker for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes. **Acta Diabetol**, v. 51, n. 5, p. 823-31, Oct 2014. ISSN 1432-5233. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981880> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

GUO, Y. *et al.* Identification and characterization of differentially expressed miRNAs in subcutaneous adipose between Wagyu and Holstein cattle. **Sci Rep**, v. 7, p. 44026, 03 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272430> >. Acessado em: 6 jul. 2020.

ZAIYOU, M.; EL AMRI, H.; BAKILLAH, A. The clinical potential of adipogenesis and obesity-related microRNAs. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 28, n. 2, p. 91-111, 02 2018. ISSN 1590-3729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29170059> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

ZAMPETAKI, A. *et al.* Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. **Circ Res**, v. 107, n. 6, p. 810-7, Sep 2010. ISSN 1524-4571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651284> >. Acessado em: 4 jul. 2020.

ZHAO, H. *et al.* Plasma MicroRNA signature predicting weight gain among Mexican-American women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 25, n. 5, p. 958-964, 05 2017. ISSN 1930-739X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342299> >.

ZHANG, Y. *et al.* Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 8, p. e42551, 2012. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22912709> >. Acessado em: 4 jul. 2020.

ZHU, H.; FAN, G. C. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease. **Am J Cardiovasc Dis**, v. 1, n. 2, p. 138-149, Jul 2011. ISSN 2160-200X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059153> >. Acessado em: 5 jul. 2020.

ZHU, Z. *et al.* Role of microRNAs in the treatment of type 2 diabetes mellitus with Roux-en-Y gastric bypass. **Braz J Med Biol Res**, v. 50, n. 3, p. e5817, Mar 2017. ISSN 1414-431X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273212> >. Acessado em: 4 jul. 2020.