

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO NA NEFROPATIA DIABÉTICA

RAYNE GOMES AMORIM

Maceió

2019

RAYNE GOMES AMORIM

ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Área de concentração: Bases experimentais e clínicas da Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana Célia de Farias Santos

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Maceió

2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho

A524e Amorim, Rayne Gomes.
Estresse oxidativo e inflamação na nefropatia diabética / Rayne Gomes
Amorim. – Maceió, 2019.
97 f. : il.

Orientadora: Juliana Célia de Farias Santos.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de
Alagoas Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição.
Maceió, 2019.

Inclui bibliografias.
Apêndices: f. 74-80.
Anexos: f. 81-97.

1. Nefropatias diabéticas. 2. Estresse oxidativo. 3. Estado nutricional.
4. Inflamação. 5. Obesidade. I. Título.

CDU: 612.39:616.61-002

MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO**

**“DOENÇA RENAL DO DIABETES: O PAPEL DO ESTRESSE
OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO”**

por

RAYNE GOMES AMORIM

A Banca Examinadora, reunida aos 22/03/2019, considera a
candidata **APROVADA**.

Juliana Célia F. Santos

Profª Drª Juliana Célia Farias Santos
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientadora)

Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Profª Drª Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Alagoas
(Examinadora)

Nassib Bezerra Bueno

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

DEDICATÓRIA

“Por tudo aquilo que sou ou que pretendo ser.”

Dedico à minha mãe,
Adeilma Gomes Barbosa.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida. Pela graça de ter em minha vida pessoas amigas e preciosas.

Aos amores da minha vida, minha família. Incentivadores dos meus sonhos e companheiros de todas as caminhadas. Essa conquista foi realizada com vocês e por vocês.

Agradeço imensamente à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Juliana Célia de Farias Santos por toda troca de conhecimento, encorajamento, paciência e pela confiança concedida durante anos. Obrigada por ser, antes de tudo, uma grande amiga e por contribuir para a minha formação acadêmica, profissional e pessoal. Minha admiração e gratidão.

Aos queridos amigos, pela amizade e parceria. Com vocês as dificuldades e frustrações deram lugar à esperança, força e alegria. Vocês foram ímpares.

As amigas de graduação e irmãs de vida, Alexandra Rodrigues, Myrian Machado e Lydia Araújo, mesmo seguindo caminhos diferentes estiveram presentes com encorajamento e amor. Especialmente à Louriene Antunes pela inestimável e verdadeira amizade.

Aos amigos de Mestrado, Thainá Barbosa, João Victor, Vitor Fon e Jean Marcos, pelo aprendizado compartilhado, incentivo e ajuda mútua. Obrigada pela adorável convivência.

Aos pacientes participantes da pesquisa pela essencial contribuição.

Aos membros do Ambulatório de nutrição em nefrologia (HUPAA-EBSERH-UFAL) que contribuíram com a realização desse projeto, o meu reconhecimento e gratidão.

Aos integrantes do Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo (LEEO-UFAL) por toda ajuda. Especialmente a Ma. Amylly Martins e Dr^ª. Fabiana Moura. Muito obrigada!

Ao Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Alagoas (PPGNUT-UFAL) pela oportunidade concedida.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Alagoas (FAPEAL) pela concessão de bolsa de estudos e apoio financeiro para a execução da pesquisa.

A todos os profissionais de nutrição pela realização de trabalhos verdadeiramente transformadores.

A todas as pessoas que encontrei nesta caminhada que contribuíram para meu sucesso, obrigado por terem deixado uma parte de vocês comigo. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”

(Clarice Lispector)

EPÍGRAFE

“O conhecimento exige uma presença curiosa do sujeito em face do mundo. Requer uma ação transformadora sobre a realidade. Demanda uma busca constante. Implica em inovação e em reinvenção.”

(Paulo Freire)

RESUMO

O estresse oxidativo e a inflamação desempenham um importante papel no desenvolvimento e progressão das doenças renais crônicas. O efeito do excesso de peso no metabolismo anormal da glicose, estímulo à inflamação, estresse oxidativo e fibrose, que induzem a doença renal relacionada à obesidade, não são diferentes dos danos microvasculares produzidos pelo diabetes mellitus durante a nefropatia diabética (ND). No cenário das lesões renais induzidas por excesso de nutrientes (hiperglicemia e hiperlipidemia), no contexto das doenças renais relacionadas à obesidade e ao diabetes, há um crescente reconhecimento de que as semelhanças fisiopatológicas e histológicas, compartilhadas, apontam para a sobreposição de mecanismos de lesão quando estas condições estão associadas. Para confirmar esta relação, o objetivo do estudo foi determinar se existem diferenças entre os biomarcadores inflamatórios [interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)] entre portadores de ND eutróficos e com excesso de peso. Esta dissertação apresenta dois artigos, o primeiro trata-se de uma revisão da literatura, intitulado: Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação; e, o artigo principal: O excesso de peso influencia os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pacientes com nefropatia diabética? Trata-se de um estudo transversal realizado com pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 e ND nos estágios 1-5 não dialíticos, compreendendo os estágios de 1 a 5 da doença renal. Metodologicamente, para a realização deste último, foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e determinação dos marcadores de inflamação (interleucina 6, interleucina 8, fator de necrose tumoral alfa e proteína quimiotática de monócitos 1) que foram determinados pelo ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA). Os grupos foram alocados através do índice de massa corporal (IMC) (não obesos e obesos). Para todos os testes de hipóteses foi adotado o valor de alfa = 5%. Compuseram a amostra 29 pacientes. O excesso de peso esteve presente em 51,7% (n=15) dos pacientes. Quando comparado por grupos, todos os parâmetros antropométricos (peso, CC, IMC e %GC) diferiram significativamente entre os grupos (p<0,001). Não houve diferença significativa na maioria dos parâmetros bioquímicos, exceto para os glicemia de jejum que foi superior no grupo de eutróficos (p <0,05). Os valores médios/medianos dos biomarcadores inflamatórios, a saber: IL-8, TNF- α , MCP-1 não diferiram significativamente em pacientes não obesos e obesos, exceto os níveis séricos de IL-6 que em pacientes obesos apresentaram-se superiores (p<0,05). A presença da obesidade durante o curso da nefropatia eleva significativamente os níveis de IL-6 em humanos diabéticos.

Palavras-chave: Nefropatia diabética. Estresse oxidativo. Estado nutricional. Inflamação. Obesidade.

ABSTRACT

Oxidative stress and inflammation play an important role in the development and progression of chronic kidney diseases. The effect of excess weight on the abnormal glucose metabolism, inflammation stimulus, oxidative stress, and fibrosis, which induce obesity-related renal disease, are no different from the microvascular damage produced by diabetes mellitus during diabetic nephropathy (ND). In the scenario of kidney damage induced by excess nutrients (hyperglycemia and hyperlipidemia), in the context of renal diseases related to obesity and diabetes, there is a growing recognition that the shared pathophysiological and histological similarities point to the overlap of injury mechanisms when these conditions are associated. To confirm this relationship, the objective of the study was to determine whether there are differences between inflammatory biomarkers (interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)] among carriers of eutrophic and overweight ND. This dissertation presents two articles, the first one is a review of the literature, titled: Kidney disease of diabetes: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation; and, the main article: Does excess weight influence the serum levels of inflammatory biomarkers of patients with diabetic nephropathy? This is a cross-sectional study conducted with patients with type 2 diabetes mellitus and ND in the non-dialytic stages 1-5, comprising the stages 1 to 5 of renal disease. Methodologically, demographic, clinical, laboratory and inflammatory markers (interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and monocyte chemotactic protein 1) were determined for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The groups were allocated through body mass index (BMI) (non-obese and obese). For all hypothesis tests, alpha = 5% was adopted. The sample consisted of 29 patients. Overweight was present in 51.7% (n = 15) of the patients. When compared by groups, all anthropometric parameters (weight, WC, BMI and% WC) differed significantly between groups (p <0.001). There was no significant difference in most biochemical parameters, except for fasting glycemia that was higher in the eutrophic group (p <0.05). The median / median values of the inflammatory biomarkers, IL-8, TNF- α , MCP-1 did not differ significantly in non-obese and obese patients, except for serum IL-6 levels in obese patients p <0.05). The presence of obesity during the course of nephropathy significantly elevates IL-6 levels in diabetic humans.

Key words: Diabetic nephropathy. Oxidative stress. Nutritional status. Inflammation. Obesity.

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO GERAL:

Figura 1: Estágios de progressão da nefropatia diabética.....	19
Figura 2: Modelo conceitual da história natural da nefropatia diabética.....	20

COLETÂNEA DE ARTIGOS

1º ARTIGO: ARTIGO DE REVISÃO

Figura 1: Estresse oxidativo e sistema de defesa antioxidante enzimático em células renais diabéticas.....	49
Figura 2: Representação esquemática das vias intermediárias à glicólise e indução ao estresse oxidativo.....	51
Figura 3: Mediadores de lesão renal induzidos por hiperglicemia crônica, desequilíbrio redox e inflamação na patogênese da doença renal do diabetes.....	52

2º ARTIGO: ARTIGO DE RESULTADOS

Figura 1: Níveis séricos dos biomarcadores inflamatórios de pacientes portadores de nefropatia diabética categorizados a partir do índice de massa corporal (IMC).....	67
--	----

LISTA DE QUADRO E TABELA

COLETÂNEA DE ARTIGOS

1º ARTIGO: ARTIGO DE REVISÃO

Quadro 1: Citocinas inflamatórias e implicações renais relacionadas ao diabetes mellitus.....	47
---	----

2º ARTIGO: ARTIGO PRINCIPAL

Tabela 1: Comparação das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais entre os portadores de nefropatia diabética categorizados a partir do índice de massa corporal (IMC).....	66
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AGL -	Ácidos graxos livres
AJ -	Altura do joelho
AMPK -	Proteína quinase ativada por AMP
ANG II -	Angiotensina II
ATP -	Adenosina trifosfato
BH4 -	Tetrahidrobiopterina
BHT -	Butil-hidroxitolueno
CAT -	Catalase
CC -	Circunferência da cintura
CKD-EPI -	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (Colaboração epidemiológica da doença renal crônica)
CRE -	Creatinina sérica
CTE -	Cadeia de transporte de elétrons
DAG -	Diacilglicerol
DAMP -	<i>Danger-associated molecular pattern</i> (Padrão molecular associado ao perigo)
DM -	Diabetes mellitus
DCNT -	Doenças crônicas não transmissíveis
DMT1-	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2 -	Diabetes mellitus tipo 2
DP -	Desvio padrão
DPNH -	2,4-dinitro fenil hidrazina
DRC -	Doença renal crônica
DRD -	Doença renal do diabetes
DUOX -	Dupla oxidases
EDTA -	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i> (Ácido etilenodiaminotetracético)
eNOS -	Óxido nítrico sintase endotelial
EO -	Estresse oxidativo
EROs -	Espécies reativas de oxigênio
ERONs -	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
EUA -	Excreção urinária de albumina

FAD -	Dinucleotídeo flavina adenina
FADH₂ -	Dinucleotídeo flavina adenina reduzida
GADPH -	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GLUT -	Proteínas transportadoras de glicose
GLUT 1 -	Transportador de glicose tipo 1
GLUT 2 -	Transportador de glicose tipo 2
GLUT 4 -	Transportador de glicose tipo 4
GO -	<i>Glyoxal</i> (Glioxal)
GPx -	Glutaciona peroxidase
GR -	Glutaciona redutase
GRO -	Glomerulopatia relacionada à obesidade
GSH -	Glutaciona reduzida
GSSG -	Glutaciona oxidada
H₂O₂ -	Peróxido de hidrogênio
HAS -	Hipertensão arterial sistêmica
HDL -	<i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HIV-	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana)
HPLC-UV	Cromatografia líquida de alta eficiência
ICAM-1 -	Moléculas de adesão intercelular
IFN-γ -	Interferon gama
IIQ -	Intervalo interquartilico
IL-1 -	Interleucina 1
IL-6 -	Interleucina 6
IL-18 -	Interleucina 18
iNOS -	Óxido nítrico sintase induzível
IMC –	Índice de massa corporal
IRS-1 -	Substrato 1 do receptor de insulina
KDIGO -	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (Melhorando os resultados globais das doenças renais)
Kg -	Quilograma
Kg/m² -	Quilograma por metro ao quadrado
LDL -	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
MCP-1 -	Proteína quimiotática de monócitos

MDA -	Malonaldeído
MEC -	Matriz extracelular
MGO -	Metilglioxal
mtDNA -	DNA mitocondrial
mTORC1 -	Rapamicina complexo 1
NAD -	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NAD⁺ -	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina oxidado
NADH -	Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido
NADPH -	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
ND -	Nefropatia diabética
NEM -	N-etilmaleimida
NF-κB -	Fator de transcrição kappa B
NRF2 -	Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2
NO -	Óxido nítrico
NOX -	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase
O₂^{•-} -	Ânion radical superóxido
O₂ -	Oxigênio molecular
O-GlcNAc -	O-glicosilação com N-acetil-glicosamina
OH[•] -	Radical hidroxila
OMS -	Organização Mundial da Saúde
ONOO⁻ -	Peroxinitrito
ORG -	<i>Glomerulopathy-related to obesity</i> (Glomerulopatia relacionada à obesidade)
PA	Pressão arterial
PAI-1 -	Ativador de plasminogênio-1
PGAs -	Produtos de glicação avançada
PGC1α -	Co-ativador-1α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma
PKC -	Proteína quinase C
RAC -	Relação albumina-creatinina
RI -	Resistência à insulina
RPGA -	Receptor de produtos de glicação avançada
rpm -	Rotação por minuto
SM -	Síndrome metabólica

SIRT -	Sirtuínas
SGLT 1 -	<i>Sodium glucose transporter 1</i> (Transportador sódio-glicose 1)
SGLT 2 -	<i>Sodium glucose transporter 2</i> (Transportador sódio-glicose 1)
SOD -	Superóxido dismutase
SRAA -	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE -	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe -	Taxa de filtração glomerular estimada
TGF-β -	<i>Transforming growth factor-beta</i> (Fator de transformação de crescimento beta)
TLR -	<i>Toll-like receptors</i> (Receptores <i>Toll-like</i>)
TMP -	1,1,3,3-tetrametoxipropano
TNF-α -	Fator de necrose tumoral alfa
TX -	Tireodoxina
UDPGlcNAc -	Uridina difosfato_N_acetil glicosamina
VCAM-1 -	Moléculas de adesão vascular
VEGF -	Fator vascular de crescimento
%GC -	Percentual de gordura corporal
°C -	Graus célsius
8-OHdG -	8-hidroxidoxiguanosina
μM -	Micromolar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	17
2	COLETÂNEA DE ARTIGOS.....	23
2.2	1º ARTIGO: ARTIGO DE REVISÃO.....	25
2.3	2º ARTIGO: ARTIGO ORIGINAL.....	54
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICES.....	76
	ANEXOS.....	83

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um dos maiores desafios para todos os sistemas de saúde do mundo devido, sobretudo, ao crescimento contínuo e implacável da obesidade. A pandemia da obesidade e outras DCNT associadas, como o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), têm contribuído para o aumento acentuado na prevalência de doenças renais em todo o mundo, configurando um problema de saúde pública adicional (DE VRIES et al., 2014; TSUBOI et al., 2017).

A obesidade constitui um fator de risco isolado para a o desenvolvimento da doença renal crônica (DRC), dentre elas a glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO), nefrolitíase e câncer renal; além de contribuir para o aumento do risco de desenvolver lesão renal e reduzir o tempo de progressão de doenças renais preexistentes, como a glomeruloesclerose hipertensiva e a nefropatia diabética (ND) (KOVESDY; FURTH; ZOCCALI, 2017).

A ND é uma complicação crônica do DM que cursa com comprometimento renal exclusivamente relacionado a ambos os tipos de DM, tipo 1 (DMT1) e tipo 2 (DMT2), evidenciada por redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria detectável e persistente, associada, geralmente concomitante à elevação da pressão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

A ND é uma doença metabólica, caracterizada por disfunção e lesão das células renais, induzidas pela hiperglicemia intermitente e crônica que acomete de 30 a 40% dos portadores de DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Devido à crescente incidência do DM e fatores de progressão associados, a ND tornou-se a principal causa da doença renal dialítica em todo o mundo (TESCH, 2017).

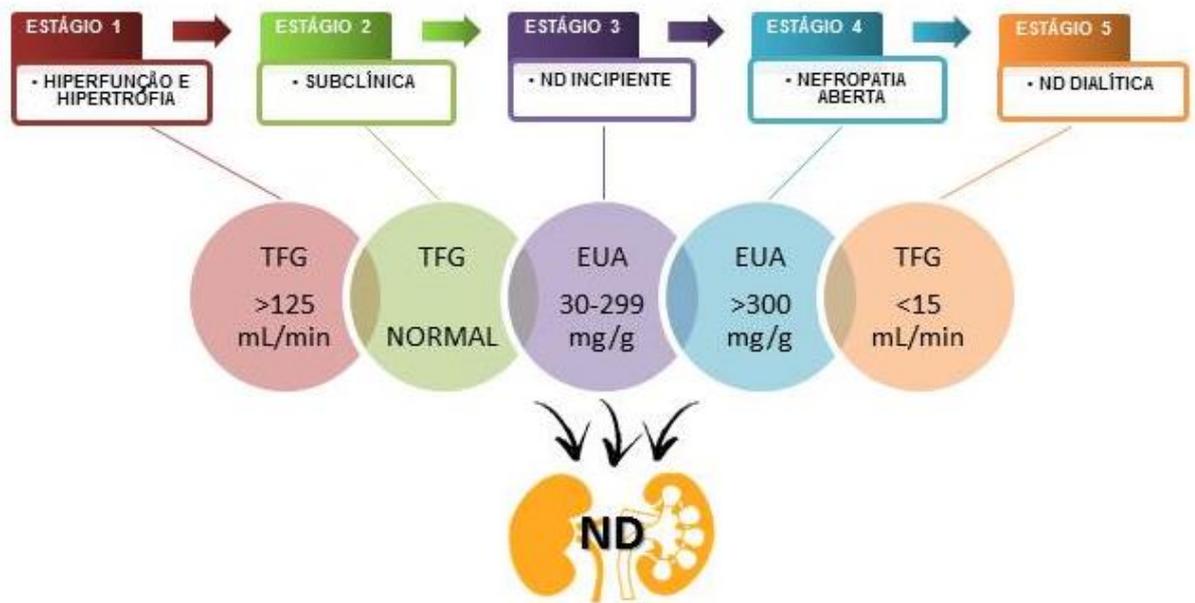
No Brasil, até a data, não é descrito as prevalências da doença em estágios não dialíticos devido, sobretudo, ao subdiagnóstico e subnotificação. Já o número total de pacientes dialíticos cadastrados no país, no ano de 2016, foi de 122.825 em 309 unidades de diálise, atribuindo à HAS (34%), seguida do DM (30%), o diagnóstico primário da doença renal incidente (SESSO et al., 2017).

Os parâmetros que definem a ND são anormalidades renais persistentes por período superior a três meses, evidenciadas por excreção urinária de albumina (EUA) >30 mg/dL/24h ou relação albumina-creatinina (RAC) ≥ 30 mg/g de creatinina ou TFGe <60 mL/min/1,73m² (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP, 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

De caráter irreversível, a ND ocorre em cinco estágios de progressão (Figura 1). Inicialmente, caracteriza-se por hiperfiltração e hipertrofia com TGF >125 mL/min, passando por uma fase subclínica com TGF em valores normais, progredindo para a nefropatia

incipiente com EUA elevada (30-299 mg/g de creatinina) e nefropatia aberta com EUA muito elevada e persistente (≥ 300 mg/g de creatinina); levando ao estágio dialítico, evidenciado por TGF < 15 mL/min, onde há necessidade de terapia renal substitutiva (SHARAF et al., 2017; TESCH, 2017).

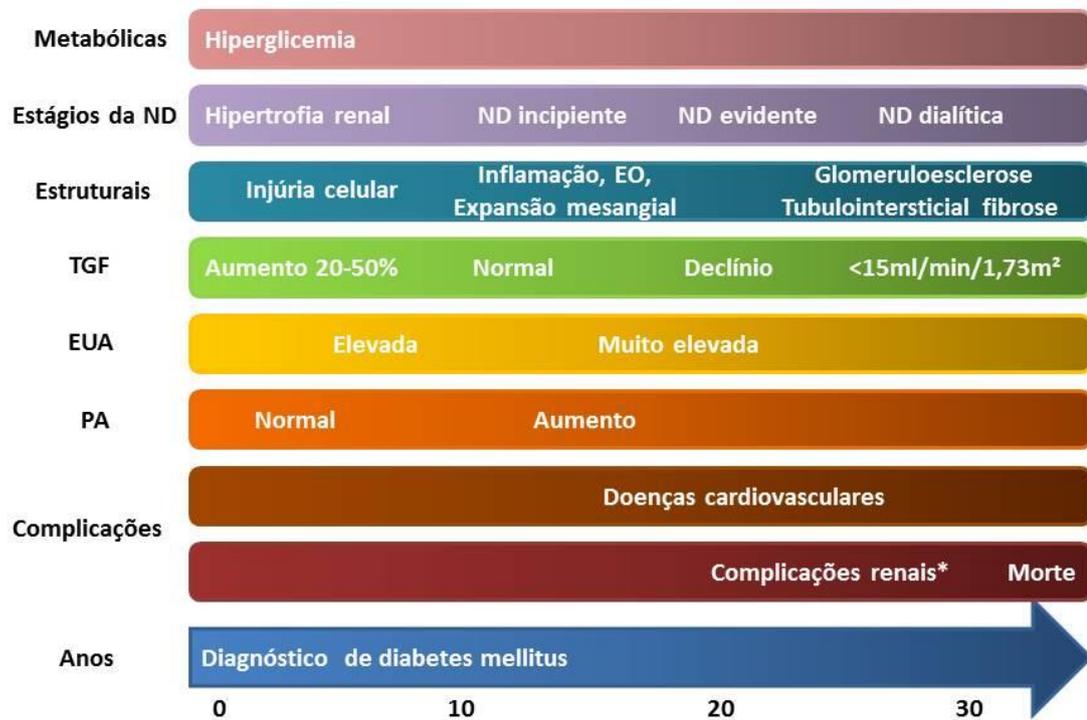
Figura 1: Estágios de progressão da nefropatia diabética.



Fonte: Autora, 2018. Adaptado de SHARAF et al., 2017.

A patogênese da ND é complexa e multifatorial. Tanto fatores genéticos quanto ambientais são responsáveis por desencadear uma série de eventos fisiopatológicos. Dentre estes, a hiperglicemia do DM induz interações complexas entre fatores humorais, metabólicos e hemodinâmicos que, interligados ao estresse oxidativo (EO) e a metainflamação subclínica, induzem aos danos em todo o tecido renal, progredindo com hiperfunção dos néfrons remanescentes, hipertrofia glomerular, aumento da EUA, espessamento da membrana basal, expansão mesangial com acumulação de proteínas da matriz extracelular (MEC), lesão direta aos podócitos, avançando para glomerulosclerose nodular e fibrose renal, evidenciado por lesões de *Kimmelstiel-wilson*, conduzindo à instalação da ND e sua progressão para a doença renal dialítica (Figura 2) (DECLEVÈS; SHARMA, 2015; GNUDI; COWARD; LONG, 2016; TURKMEN, 2016).

Figura 2: Modelo conceitual da história natural da nefropatia diabética.



Fonte: AMORIM, 2019. Adaptado de ALICIC; ROONEY; TUTTLE, 2017; LIN, et al., 2018.

Legendas: ND, nefropatia diabética; TGF, taxa de filtração glomerular; EUA, excreção urinária de albumina, PA, pressão arterial. *Complicações renais: anemia, transtorno mineral e ósseo.

As alterações renais promovidas pela hiperglicemia ocorrem de forma semelhante na doença renal relacionada ao excesso de peso/obesidade. A GRO é induzida, primordialmente, pela atividade endócrina do tecido adiposo que promove alterações hemodinâmicas, desordens metabólicas, bioquímicas e estruturais através da inflamação, EO, metabolismo lipídico anormal, distúrbios no metabolismo da glicose, ativação anormal do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), acumulação ectópica de lipídeos, lipotoxicidade, hipertensão glomerular e glomeruloesclerose (HALL et al., 2014; JHA, et al., 2016; KOVESDY; FURTH; ZOCCALI, 2017). Essas alterações que predisõem isoladamente à GRO são intensificadas na presença do DM, HAS e doenças renais prévias, concomitantes, como a ND.

As lesões renais relacionadas ao excesso de peso/obesidade são caracterizadas por glomerulomegalia, expansão mesangial e podocitopenia, induzindo à glomeruloesclerose segmentar focal (PRAGA; MORALES, 2017). Semelhante à GRO, a ND exhibe, hipertrofia glomerular, expansão mesangial, podocitopenia, levando à glomeruloesclerose nodular (nódulos de *Kimmelstiel-Wilson*) e fibrose túbulo-intersticial (MARIC, 2014; TOTTMANIKOWISKI; ATTA, 2015).

Ambos evoluem em uma sequência de estágios de progressão começando com hiperfiltração, aumento da TFGe e pressão capilar intraglomerular, progredindo para hipertrofia glomerular por proliferação de células mesangiais, síntese e deposição de matriz extracelular (MEC), em última instância, a ND cursa com excreção urinária de albumina (EUA) e decréscimo gradual da TGF, culminando com esclerose e fibrose renal (Figura 2) (JHA et al., 2016; MARIC, 2014; SNYDER; TURNER; TURNER, 2014).

Diversos fatores influenciam a maior suscetibilidade à doença renal dialítica precocemente, sabe-se, que a gravidade das lesões renais progride em paralelo à exposição aos seus fatores etiológicos, entre os quais, idade avançada, hiperglicemia, HAS e o excesso de peso (ALICIC; ROONEY; TUTTLE, 2017). Essas condições ativam vias patológicas diversas que atuam como um gatilho modulador e link para a doença renal induzida por excesso de nutrientes (hiperglicemia e hiperlipidemia) (SHARMA, 2016).

A tríplice DM, ND e excesso de peso/obesidade, compartilham de uma similaridade fisiopatológica capaz de induzir lesões renais por mecanismos locais e sistêmicos, em uma condição sinérgica de EO e inflamação crônica de baixo grau (sistêmica e renal), em um processo cíclico, progressivo e auto exacerbador, que cursa com danos aos componentes moleculares e estruturais, culminando com fibrose e perda irreversível das funções renais (TURKMEN, 2016; MARIC, 2014). Hipoteticamente, essa junção patológica aponta para a superposição de mecanismos de lesão que pode induzir a progressão acelerada da ND para a instalação da doença renal dialítica, precocemente.

A progressão da ND à doença renal dialítica só é observada em aproximadamente um terço dos casos e, a taxa de progressão varia entre pacientes, conseqüentemente existe um interesse considerável em saber quais variações genéticas e ambientais, passíveis de tratamentos dentro da população, pode explicar essas observações; a fim de determinar se há insultos renais adicionais que levem a perda precoce e acelerada das funções renais (PERSSON; ROSSING, 2018; TESCH, 2017).

Considerando que o exato papel do EO e da inflamação durante a ND associada ao excesso de peso ainda é desconhecido; e, na literatura, até a data, não há estudos que

comprovem esta associação, testamos a hipótese que os marcadores de inflamação diferem entre os portadores de ND com interferência dos diferentes estados nutricionais, sendo esperado um aumento nos níveis séricos desses marcadores nos pacientes que apresentam sobrepeso/obesidade, quando comparado com os eutróficos, configurando o excesso de peso como um fator adicional que medeia o dano renal.

Portanto, este trabalho visa determinar se existem diferenças entre os biomarcadores inflamatórios [interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)] entre portadores de ND eutróficos e com excesso de peso.

Esta dissertação é composta por um artigo de revisão narrativa, intitulado: Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação; e, o artigo principal: O excesso de peso influencia os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pacientes com nefropatia diabética?

Esta dissertação apresenta dois artigos: o primeiro trata-se de uma revisão narrativa de literatura, cujo objetivo foi discutir, numa perspectiva de atualização, os caminhos metabólicos que envolvem o desequilíbrio redox e a inflamação induzidos pela exposição crônica à hiperglicemia na patogênese da doença renal do diabetes. O artigo foi escrito seguindo as normas dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) (Classificação B1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição) (Anexo 1) sendo submetido e aceito para publicação no dia 13 de fevereiro de 2019 pelo referido periódico. O segundo, artigo principal, foi realizado através de coleta de dados de indivíduos com nefropatia diabética em estágios de 1-5 não dialíticos. O objetivo foi determinar se existem diferenças entre os biomarcadores inflamatórios [interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)] entre portadores de ND eutróficos e com excesso de peso. O artigo foi escrito seguindo as normas da Revista *Archives of Endocrinology and Metabolism* (Anexo 2) para a qual será submetido.

2.1 1º ARTIGO: ARTIGO DE REVISÃO

AMORIM, RG; GUEDES, GS; VASCONCELOS, SML; SANTOS, JCF. **Doença renal do diabetes: *cross-linking* entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação.** Periódico a que foi submetido e aceito para publicação (13 de fevereiro de 2019): Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) (Classificação B1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

Artigo de revisão

Doença renal do diabetes: *cross-linking* entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação

Diabetic kidney disease: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalancing and inflammation

Rayne Gomes Amorim¹

Glaucivane da Silva Guedes¹

Sandra Mary Lima Vasconcelos¹

Juliana Célia de Farias Santos¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT) da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Avenida Lourival de Melo Mota, Km14, CEP: 57072-970, Tabuleiro do Martins, Maceió - Alagoas - Brasil
Fone: +55 (82) 3214-1160.

Autor para correspondência:

Juliana Célia de Farias Santos

E-mail: jcfsnut@hotmail.com

Endereço: Universidade Federal de Alagoas/Faculdade de Nutrição, campus A.C. Simões - Avenida Lourival de Melo Mota, Km14, CEP: 57072-970, Tabuleiro do Martins, Maceió - Alagoas - Brasil
Fone: +55 (82) 3214-1160.

Resumo

A hiperglicemia crônica é o ponto-chave das complicações macro e microvasculares associadas ao diabetes mellitus. O excesso de glicose é responsável por induzir desequilíbrio redox e inflamação sistêmica e intra-renal, desempenhando um papel crítico na patogênese da doença renal do diabetes, configurada atualmente como a principal causa de doença renal dialítica em todo o mundo. A patogênese da doença é complexa, multifatorial e, não totalmente elucidada, estando vários fatores e mecanismos associados ao seu desenvolvimento, progressão e desfechos clínicos. Apesar dos mecanismos díspares envolvidos nos danos renais durante o diabetes, os caminhos metabólicos pela via oxidativa/inflamatória são amplamente aceitos e discutidos. As evidências acentuam que o estado hiperglicêmico crônico desencadeia o estresse oxidativo e a inflamação mediada por diversas vias metabólicas alteradas em um ciclo-vicioso de autoperpetuação, promovendo aumento da injúria celular e progressão para a doença renal dialítica. O presente artigo traz, portanto, uma atualização sobre os caminhos metabólicos que envolvem o desequilíbrio redox e a inflamação induzidos pela exposição crônica à hiperglicemia na patogênese da doença renal do diabetes.

Palavras-chave: Nefropatias. Diabetes mellitus. Estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio. Inflamação.

Abstract

Chronic hyperglycemia is the key point of complications macro and microvascular associated complications associated with diabetes mellitus. Excess glucose is responsible for inducing redox imbalance and systemic and intra-renal inflammation, playing a critical role in the pathogenesis of diabetes kidney disease, which is currently the leading cause of dialysis in the world. The pathogenesis of the disease is complex, multifactorial and not fully elucidated, with several factors and mechanisms associated with its development, progression and clinical outcomes. Despite the disparate mechanisms involved in renal damage during diabetes, metabolic pathways by the oxidative / inflammatory pathway are widely accepted and discussed. The evidence emphasizes that the chronic hyperglycemic state triggers oxidative stress and inflammation mediated by various altered metabolic pathways in a self-perpetuating cycle-vicious cycle, promoting increased cellular injury and progression to dialytic renal disease. The present article therefore presents an update on the metabolic pathways that involve the redox imbalance and inflammation induced by chronic exposure to hyperglycemia in the pathogenesis of diabetes kidney disease.

Key words: Nephropathies. Diabetes mellitus. Oxidative stress. Oxigen-reactive species. Inflammation.

Introdução

A doença renal do diabetes (DRD) é um desfecho devastador do diabetes mellitus (DM) sendo responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade global. Clinicamente, caracteriza-se por anormalidades renais persistentes por período igual ou superior a três meses, evidenciadas por excreção urinária de albumina (EUA) >30 mg/24h ou relação albumina-creatinina (RAC) \geq 30 mg/g de creatinina ou taxa de filtração glomerular (TGF) <60 mL/min/1,73m, após um período de hiperfiltração ou ainda anormalidades estruturais (glomeruloesclerose diabética) presentes em indivíduos com diagnóstico prévio de DM^{1,2}.

Estima-se que aproximadamente 425 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem DM, sendo projetado para 2045 um aumento de 48%, no Brasil o número de diagnósticos chega a 12,5 milhões, ocupando a quarta posição no *ranking* mundial no ano de 2017³. Cerca de 90% dos portadores de DM desenvolvem complicações micro e macrovasculares, sendo a DRD considerada um dos mais graves desfechos clínicos, acometendo 20 a 40% dos seus portadores, a maioria dos portadores de DRD são diabéticos do tipo 2 (DMT2)¹. A DRD constitui, atualmente, a principal causa de doença renal dialítica em países desenvolvidos, segunda maior no Brasil⁴⁻⁶.

De caráter progressivo e irreversível, a patogênese da DRD está associada às alterações funcionais e estruturais dos diferentes tipos de células renais como resposta ao estresse metabólico induzido pelo influxo excessivo de glicose celular, através da ativação de vias metabólicas específicas interligadas ao desequilíbrio redox e inflamação⁷.

Embora vários caminhos clássicos que conduzam ao desenvolvimento e progressão da DRD tenham sido descritos, novos mecanismos moleculares e epigenéticos estão sendo discutidos e explicam o aceleração da perda precoce das funções renais e complicações/desfechos associadas à DRD⁸.

Nesta revisão, discute-se numa perspectiva de atualização os caminhos metabólicos que envolvem o desequilíbrio redox e a inflamação induzidos pela exposição crônica à hiperglicemia na patogênese da DRD, com o objetivo de suscitar novos paradigmas.

Fisiopatologia da DRD induzida pela hiperglicemia: novos paradigmas

A DRD é uma doença metabólica crônica na qual a hiperglicemia provoca disfunção e lesões em vários tipos de células renais e vasculares. A fisiopatologia que conduz seu desenvolvimento, bem como da doença renal dialítica resultante é decorrente do meio hiperglicêmico crônico que induz a ativação e alteração de vias metabólicas e disfunção hemodinâmica, algumas de forma combinada e integrada ativando diversas outras. A

hiperglicemia diabética é um fator necessário, mas não crucial para o desenvolvimento das lesões glomerulares observadas na DRD, entretanto, neste capítulo descreveremos as alterações metabólicas induzidas pela exposição intermitente e crônica ao excesso de glicose. Para esta discussão abordaremos aqui a auto-oxidação da glicose, as vias do poliol e das hexosaminas, a formação de produtos de glicação avançada (PGAs), a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase (NOX), a ativação da proteína quinase C (PKC) e a ação anormal da angiotensina II (Ang II)^{9,10}.

Influxo de glicose nas células renais diabéticas

A hiperglicemia é a principal manifestação clínica do DM, é a força motriz para o desenvolvimento das complicações crônicas associadas à doença, dentre elas a DRD. Tal condição ocorre por dois mecanismos principais: o primeiro envolve a disfunção e apoptose das células β pancreáticas por processo auto-imune (DM tipo I (DMT1)) e o segundo ocorre por hiperestimulação da síntese e secreção de insulina na condição de resistência à ação deste hormônio (resistência à insulina (RI)), decorrente sobretudo do excesso de peso/obesidade, configurando o DMT2¹¹.

No contexto da obesidade, comum em pacientes com risco de desenvolver DMT2, a RI acontece por excesso de ácidos graxos livres (AGLs), citocinas pró-inflamatórias e diacilglicerol (DAG), como subproduto dos AGLs extra-hepáticos, que em via comum, inibem a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), em domínios de fosforilação (serina/treonina), impedindo a propagação do sinal para a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) para a membrana celular, o que compromete a interação insulina/receptor e resultando em diminuição da captação celular de glicose por células dependentes de insulina, com consequente hiperglicemia e hiperinsulinemia^{12,13}.

Ainda no obeso, mecanismos adicionais estão envolvidos na perturbação do metabolismo da glicose. O acúmulo excessivo de tecido adiposo leva ao estresse das células adiposas por hiperplasia e hipertrofia causando hipóxia e consequente inflamação subclínica, aumento da infiltração de macrófagos e liberação de citocinas pró-inflamatórias [(fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina (IL-1)], responsáveis por exacerbar a RI^{12,14}. Dentre estas, o TNF- α ganha destaque por estimular de forma cíclica a secreção de outras citocinas e quimiocinas, além de diretamente ativar o fator de transcrição kappa B (NF-kB), o que compromete ainda mais a captação de glicose, promove a RI e mantém a hiperglicemia crônica¹⁵.

Na tentativa de retomar a homeostase, ocorre o influxo de glicose para as células não dependentes do GLUT 4 e, portanto, não dependentes de insulina, a exemplo das células renais, que possuem como transportador de glicose os tipos 1 (GLUT 1) e 2 (GLUT 2), incapazes de regular a entrada de glicose nas células, que induz a glicotoxicidade intracelular. Nesta situação, a expressão desses transportadores serão aumentadas, exacerbando a entrada de glicose nas células renais, a exemplo do GLUT 2 que apresenta expressão estimulada pela hiperglicemia (*feedback*) e possui alta afinidade com a glicose, e dos transportadores *sodium glucose co-transporter* (SGLT) 1 (SGLT1) e 2 (SGLT2), que são responsáveis pela reabsorção tubular de glicose^{16,17}. Portanto, em pacientes com DM a capacidade de reabsorção de glicose no túbulo proximal é aumentada, contribuindo para a hiperglicemia e consequente hiperfiltração¹⁸.

Sistemas de geração de ERONs via hiperglicemia

A glicotoxicidade ocorre pela incapacidade das células de administrar o aumento excessivo do fluxo de glicose em situação de RI/hiperglicemia como observados, por exemplo, no DM. A hiperestimulação das vias de oxidação de glicose em células não insulino dependentes contribuirá adicionalmente para a ativação de vias alternativas, contribuindo para o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) e indução ao estresse oxidativo (EO) no estado hiperglicêmico¹⁹.

Auto-oxidação da glicose

Quando a homeostase glicêmica é mantida, a produção de energia pelas células, na ausência de oxigênio, ocorre prioritariamente pela glicólise. Os intermediários produzidos por estas reações são coenzimas responsáveis por captar elétrons de alta energia, liberados nas reações de oxirredução, que participam de vias energéticas adicionais²⁰. A produção de substratos pela glicólise irá ativar duas vias energéticas adicionais à glicólise: o ciclo do ácido tricarboxílico ou ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons (CTE) ou fosforilação oxidativa, nas mitocôndrias, através de complexos proteicos^{20,21}.

Durante o DM o meio hiperglicêmico promoverá a superativação das três principais vias celulares de produção de energia, anteriormente descritas. A hiperestimulação da glicólise e do ciclo de Krebs, resultará na produção exacerbada de dinucleotídeo flavina adenina reduzida (FADH₂) e nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), superalimentando a CTE^{22,23}.

Esta cadeia é uma fonte de geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), sobretudo nas células renais, haja vista o seu grande número de mitocôndrias²⁴. Nas células renais diabéticas a estimulação de mitocôndrias hiperpolarizadas com alto potencial redox, produzem mais adenosina trifosfato (ATP) e liberam níveis superiores de ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) através dos complexos I e III. O $O_2^{\bullet-}$ dará origem aos demais tipos de ERONs, radicalares e não-radicalares, incluindo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^{\bullet}) e o peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$), que podem mediar às lesões renais (Figura 1)^{25,26}.

Tanto no rim diabético quanto no diabético/obeso a energética mitocondrial alterada pela hiperglicemia e hiperlipidemia causa disfunção mitocondrial e produção excessiva de EROS, prejudicial ao DNA mitocondrial (mtDNA), por inibição dos caminhos rapamicina complexo 1 (mTORC1) e proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Devido a estas alterações a ativação do co-ativador-1 α do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC1 α) será prejudicada, comprometendo a biogênese mitocondrial, promovendo aumento da fissão mitocondrial e contribuindo para a produção de mitocôndrias defeituosas, o que potencialmente leva à deficiência das funções da CTE com síntese reduzida de ATP e assim, à lesão celular e apoptose das células renais²⁷.

Ademais, o aumento da glicólise, hiperativa as vias metabólicas do polioliol, das hexosaminas, da produção de PGAs e da ativação da PKC, que também resultam em diminuição dos níveis de ATP e contribuem para a disfunção e fragmentação mitocondrial²⁸.

Via do polioliol

Diante do fluxo aumentado de glicose intracelular há um incremento na sua conversão a sorbitol pela enzima aldose redutase, dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), reduzindo a disponibilidade desta. O processo segue com o sorbitol convertido à frutose, utilizando o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD)^{29,30}. O NADPH é um cofator importante para a regeneração do antioxidante glutationa peroxidase (GSH). Assim, na vigência de aumento da atividade de aldose redutase, a baixa disponibilidade de NADPH irá comprometer a defesa antioxidante, induzindo o desequilíbrio redox³¹.

O aumento do $O_2^{\bullet-}$ inibe a atividade da enzima da via glicolítica gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH) que inibe a glicólise e estimula as vias alternativas. O aumento da relação NADH:NAD induz a produção de diacilglicerol que, por sua vez, ativa a PKC. Como produto final da via, a frutose foi recentemente relacionada aos marcadores de lesão renal²⁰.

Proteína quinase C (PKC)

Hiperglicemia e hiperestimulação dos intermediários glicolíticos induzem o aumento da produção de gliceraldeído-3-fosfato e sua conversão em di-hidroxiacetona promovendo a síntese de DAG, fator ativador da PKC (Figura 2)³¹.

Nas células renais, o aumento de PKC estimula nas células renais diversas vias de lesão. A indução e ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) pela PKC, num primeiro momento, irá aumentar a disponibilidade de óxido nítrico (NO) no rim diabético nos estágios iniciais da DRD³². O aumento de NO contribui para níveis aumentados de prostaglandinas E₂, aumento da ação da Ang II e ativação do fator vascular de crescimento (VEGF), aumentando a permeabilidade, disfunção endotelial, hiperfiltração glomerular e albuminúria^{33,34}.

No diabetes prolongado, a hiperglicemia constante reduz os níveis de tetrahidrobiopterina (BH₄), co-fator da eNOS, favorecendo a redução da sua atividade com diminuição proporcional da síntese de NO pelo endotélio vascular, promovendo vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistêmica e glomerular³⁴.

As lesões hiperglicêmicas endoteliais são induzidas pelo desequilíbrio redox-nitroso, pelo aumento das ERONs através da interação do O₂^{•-} com o NO formando o ONOO⁻ e reduzindo ainda mais a biodisponibilidade de NO vascular, levando a disfunção endotelial e facilitando a progressão da DRD³⁵.

A expressão aumentada da PKC induz a ativação do *transforming growth factor-beta* (TGF-β) e do inibidor fibrinolítico ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), contribuindo para o aumento da deposição de fibronectina, colágeno tipo I e IV, com acúmulo de matriz extracelular (MEC) e consequente hipertrofia renal, glomeruloesclerose e fibrose renal³⁰.

Hexosaminas

A hiperfunção desta via, estimulada pela hiperglicemia, promove a conversão da frutose-6-fosfato em glucosamina-6-fosfato e, como produto final, a uridina difosfato-N-acetil glucosamina (UDP-GlcNAc), que sofre *O*-glicosilação para o N-acetil-glucosamina (*O*-GlcNAc) através da enzima *O*-GlcNAc transferase^{29,30}.

O excesso da *O*-GlcNAc é responsável pelo estímulo e modificação de proteínas celulares e alteração na expressão gênica na DRD aumenta a transcrição de TNF-α e TGF-β, induzindo assim danos renais via EO e superprodução de proteínas de MEC^{20,29,36}.

Produtos finais de glicação avançada (PGAs)

Os PGAs são considerados uma classe de toxina urêmica e seu envolvimento com o dano renal pode ser parcialmente explicado por aumento da síntese endógena via hiperglicemia, ingestão dietética e através do *clearance* insuficiente destes produtos, por redução da TGF³⁷.

Os PGAs são formados através de reações aminocarbonilo não-enzimáticas ou reações de *Maillard*, que ocorrem entre o grupo carbonilo da glicose, frutose, galactose e ribose ou por intermediários da via glicolítica, como a glicose-6-fosfato, frutose-6-fosfato, ribose-5-fosfato, desoxirribose-5-fosfato e gliceraldeído ou ainda através do grupamento amina de proteínas e outras moléculas para formar uma base reversível de *Schiff* e posteriormente os produtos *Amadori* que são os produtos iniciais da reação de *Maillard*¹³.

A produção de produtos *Amadori* ocorre aceleradamente sob condições hiperglicêmicas e são altamente reativos com os grupos amino e íons metálicos por reações de glicoxidação de moléculas biológicas, formando compostos como o glyoxal (GO), metilglyoxal (MGO) e malonaldeído (MDA)^{38,39}.

Após o metabolismo e a remoção dos PGAs dos tecidos, os peptídeos solúveis de baixo peso molecular ou PGAs de segunda geração, exigem excreção urinária. Estes últimos podem ser intermediários altamente reativos, mas seus efeitos são limitados pela excreção renal. No entanto, na insuficiência renal ocorre remoção defeituosa de PGAs, contribuindo para concentrações elevadas em soro e tecidos³⁸.

A elevação do *pool* endógeno dos PAGs induzem danos celulares diretos por interação as proteínas extracelulares e aos componentes celulares (proteínas, carboidratos, lipídios e nucleotídeos), modificando suas estruturas e funcionalidades. Os PGAs extracelulares formados a partir de proteínas de MEC possuem hidrólise enzimática diminuída por alteração nas estruturas proteicas, responsável por acúmulo no espaço extracelular, aumento de MEC, glomeroesclerose e, conseqüentemente, fibrose renal³⁴.

Além dos danos extra/intracelulares diretos, os PAGs interagem com o seu receptor transmembranar (RPAGs), os quais são expressos em vários tipos de células renais e inflamatórias⁴⁰. Após a interação substrato/receptor é iniciada uma cascata de reações intracelulares que regulam a transcrição de proteínas, moléculas de adesão e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , mediada pela ativação de macrófagos via NF κ B, propagando e amplificando a inflamação subclínica e tecidual associada ao DM na DRD^{41,42}.

A interação PAGs/RPAGs está associada ao aumento da produção de ERONs e sua contribuição para o EO implica na ativação direta da enzima NOX através do estímulo mitocondrial pelo RPAGs em células renais e células imunológicas infiltradas. Ainda, os

PGAs reduzem a expressão da enzima eNOS e aumentam a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), desencadeando EO por aumento da produção de ONOO⁻ e contribuindo para a redução da biodisponibilidade de NO, promovendo disfunção endotelial direta e através da síntese de moléculas de adesão vascular (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e TGF- β ^{38,39}.

NADPH-oxidases

A família de NADPH oxidases (enzimas NOXs) é uma importante fonte de ROS no DM. As NOXs possuem sete isoformas, NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, (esta última anteriormente denominada renox por ser altamente expressa no tecido renal), NOX5 e dupla oxidases (DUOX) do tipo 1 e 2⁹. São proteínas transmembranares que transferem elétrons do NADPH citosólico para o O₂, reduzindo-o O₂⁻, contribuindo para a perpetuação do EO nas células renais^{9,25}.

As EROS derivada das NOXs são responsáveis por regular alguns processos fisiológicos nos rins; entretanto, ocorre regulação positiva nas células renais hiperglicêmicas. Sua ativação anormal é induzida por AGEs, PKC, TGF β e Ang II, resultando em superprodução e acúmulo de O₂⁻, mediador importante do desequilíbrio redox de danos aos diversos tipos de componentes das células renais^{9,43}.

Angiotensina II

A hiperglicemia crônica do DM induz a síntese aumentada de Ang II e seus receptores por células glomerulares, mesangiais e podocitárias e aumenta a expressão de renina e angiotensinogênio nas células mesangiais, elevando a Ang II intra-renal, mecanismo exacerbado pelo acúmulo de EROS e de tecido adiposo, órgão sintetizador de Ang II^{34,44}.

A elevação de Ang II contribui para a ativação anormal do SRAA, acentuando os danos mecânicos induzidos pelo aumento da pressão arterial sistêmica e intraglomerular, exarcebando as lesões renais mecânicas. Efeitos adicionais da Ang II ocorrem na mediação direta da produção de EROns, hiperplasia precoce e hipertrofia tardia das células renais, que ocorrem através do estímulo de TGF- β , IL-6 e proteína MCP-1, ativação e *upregulation* do NF κ B⁴⁵.

Alterações hemodinâmicas na lesão renal diabética

A DRD precoce é evidenciada por alterações na hemodinâmica renal secundária a hiperglicemia⁴⁶. Os eventos hemodinâmicos iniciais são caracterizados por hiperperfusão,

hipertensão e hiperfiltração glomerular, responsáveis pelas alterações funcionais e estruturais dos glomérulos que resultam em EUA, aumento da TGF com subsequente redução, hipertrofia glomerular, expansão mesengial, lesão podocitária, glomeruloesclerose e fibrose renal, história natural da DRD^{47,48}.

Comumente, a hipertensão existe antes da DRD, sobretudo, no DMT2, entretanto os distúrbios metabólicos persistentes resultam em elevação sustentada da pressão, descontrole dos níveis pressóricos, induzindo e/ou agravando as lesões renais diabéticas⁴⁹. O mecanismo da hipertensão na DRD é complexo, multifatorial e envolve alterações no controle do sódio como a reabsorção tubular renal de sódio, ativação anormal do SRAA e do sistema nervoso simpático (SNS), disfunção das células endoteliais e aumento do estresse oxidativo, mediando a vasoconstrição e aumento do volume extracelular com conseqüente elevação da pressão arterial^{50,51}.

Dentre os fatores hemodinâmicos que contribuem para a hipertensão e hiperfiltração renal, o SRAA tem sido o mais amplamente aceito como um importante contribuinte para o desenvolvimento da DRD e o seu bloqueio têm demonstrado efeitos positivos em aumentar o tempo de progressão da doença⁵². A tensão mecânica via hipertensão, o excesso de glicose, a inflamação e as EROS aumentam substancialmente a produção de Ang II em células renais e contribuem para a hiperativação do SRAA^{49,52}. A ativação anormal do SRAA contribui para vasoconstrição vascular sistêmica e renal, e reabsorção renal de sódio através da interação com o receptor de angiotensina tipo 1 (AT1), via liberação de aldosterona, com conseqüente aumento da pressão arterial, pressão intraglomerular e lesão renal⁵³.

As ações da Ang II sobre o desequilíbrio redox (efeitos adicionais da Ang II sobre a inflamação e desequilíbrio redox, fatores importantes na fisiopatogenia da DRD, foram detalhados no tópico acima), via indução da produção do $O_2^{\cdot-}$ pela ativação das enzimas NOXs local, induzem a disfunção endotelial (decorrente do desbalanço entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores)⁵⁴. Redução da síntese do NO, potente vasodilatador, ocorre pelo aumento das EROS, que interage com o substrato BH_4 que diminui a atividade da enzima eNOS. Além disso, ocorre ação direta do $O_2^{\cdot-}$ reduzindo o NO em $ONOO^-$, e diminuindo a disponibilidade do NO, o que resulta em vasoconstrição⁵⁵. Ainda, a síntese da endotelina 1 e o aumento da atividade do SNS, através da neuropatia periférica, complicação microvascular relacionada à hiperglicemia, contribui para a vasoconstrição sustentada⁵⁵.

As ações da Ang II, disfunção endotelial, vasoconstrição e resistência vascular, induzidas pelo estresse oxidativo, resultam em um aumento da pressão nas arteríolas aferentes

que, por sua vez, causam aumento da pressão arterial sistêmica, hiperperfusão e hiperfiltração glomerular com consequente proteinúria, levando a DRD progressiva⁵¹.

Efeitos adicionais sobre a hemodinâmica renal e sistêmica durante a DRD são exercidos pelos trocadores iônicos *sodium-hydrogen exchangers* (NHE). Esses são expressos em diversos tipos de células renais e agem na regulação da translocação de sódio (Na^+) e hidrogênio (H^+), fundamentais para diversas funções celulares. Entre as quais, a manutenção do pH intracelular, volume de líquido e sobrevivência celular⁵⁶. Nos rins, especificamente nas células tubulares e nas células da mácula densa, as isoformas 1 (NHE1), 2 (NHE2) e 3 (NHE3) desempenham um papel importante na patogênese da DRD por induzir hipertensão intraglomerular, indução a proliferação mesengial e induzir a promoção ou inibição da morte celular programada (fatores apoptóticos), contribuindo para a fibrose renal⁵⁷.

Nas células da mácula densa os receptores NHE2 estão envolvidos no controle da renina e do sensor de sal, o mecanismo sugerido é que o encolhimento celular (desencadeado pela hipertonidade) é o provável sinal que ativa a sinalização de liberação de renina (juntamente com a ação da Ang II), induzindo a superativação SRAA e aumento da pressão intraglomerular, ativando a sinalização para o aumento da expressão dos receptores NHE nas células renais (ciclo-vicioso)⁵⁸. Ademais, o excesso de sal, induzido pelos NHE na mácula densa, resulta em aumento do pH intracelular e despolarização celular e, conseqüentemente, ativação da produção de EROS pelas enzimas Nox⁵⁹.

Os NHEs são alvos de diversas terapias medicamentosas, dentre elas os inibidores do SRAA e do SGLT estão envolvidas no bloqueio da atividade dos NHEs nos rins, contribuindo para a redução da pressão intraglomerular e atenuando os processos proliferativos e fibróticos⁵⁸.

O bloqueio terapêutico do SRAA e da Ang II, obtidos através dos medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores da Ang II, isolados ou em diversas combinações, se mostraram eficazes na redução da proteinúria e retardo da progressão da DRD pelas ações hemodinâmicas/anti-hipertensivas, bem como por sua ação antiinflamatória/antifibrótica, terapêutica preditiva para melhora do prognóstico dos pacientes com DRD⁶⁰.

Instalação do desequilíbrio redox na DRD

O EO é a parte inicial da DRD e ativa diversas vias patológicas em praticamente todos os tipos de células renais, como células endoteliais, mesangiais, epiteliais, células tubulares e podocitárias¹⁹. O EO é originado pelo desbalanço entre o aumento de EROns em detrimento

da menor eficiência do sistema de defesa antioxidante, enzimático e não enzimático, levando ao desequilíbrio redox entre os pró/antioxidantes^{61,62}.

A geração de EROs ocorre em diversos tipos celulares dos rins e células infiltrantes, como as células do sistema imunológico, neutrófilos e macrófagos. Ao passo em que ocorre um aumento substancial da auto-oxidação da glicose pela glicólise, associado a uma maior ativação da CTE e estresse mitocondrial, a síntese de EROs é exacerbada, contribuindo com aproximadamente 80% da produção total de espécies reativas^{25,63}. Adicionalmente a essas vias, outros sistemas enzimáticos, como eNOS desacoplada e as NOXs, e não enzimáticos, como a Ang II, estão implicados na geração de EROs no rim diabético e diabético-obeso⁶⁴.

A superprodução de EROs induzida por hiperglicemia reduz a expressão das enzimas antioxidantes, dentre elas, a superóxido dismutase (SOD), especificamente o subtipo SOD manganês que tem ação mitocondrial, tireodioxina redutase (TX), catalase (CAT) e menor regeneração da glutathione reduzida (GSH) pela indução da via do poli-ol. Ademais, a redução espontânea dos antioxidantes não enzimáticos é secundária ao aumento das EROs por aumento expressivo da demanda⁶⁵. A SOD é considerada a principal defesa fisiológica contra as EROs pois inicia o processo de defesa antioxidante enzimático reagindo com o $O_2^{\cdot-}$ para formar o H_2O_2 , que posteriormente será degradado por ação da CAT e GPx (Figura 1)^{61,66}.

Em baixos níveis, as EROs modulam os fatores de transcrição de enzimas antioxidantes, fundamentais para a atenuação do EO. Dentre eles, o fator nuclear 2 relacionado ao eritróide (NRF2), que transloca-se ao núcleo para ativar a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes como SOD, CAT e GPx, suprimindo a atividade de NF- κ B. Entretanto, em condição de superprodução de EROs, como durante o DM, essas defesas não são suficientes para bloquear e impedir a instalação do desequilíbrio redox⁶⁷.

A atuação das EROs no rim diabético promove a diminuição da expressão de sirtuínas (SIRT), enzimas responsáveis por modular a regeneração de antioxidantes via acetilação da CTE, fundamental para estimular a SOD mitocondrial, além de induzir fatores de transcrição, tais como o PGC1- α , atenuando o estresse mitocondrial e ativação do NRF2⁶⁴. Ainda, o O-GlcNAc, produto das hexosaminas, atenua a atividade de SIRT contribuindo para exarcebamento deste processo durante o DM⁶⁵.

Em rins de ratos diabéticos, a expressão reduzida do PGC-1 α , regulador do metabolismo oxidativo e biogênese mitocondrial, foram associados a maior produção de EROs por intensificar a disfunção e fragmentação mitocondrial⁶⁸.

Um decréscimo gradual das defesas antioxidantes na DRC foi encontrado, *in vivo*, surgindo um novo campo de possível tratamento⁶⁹. Estudos recentes demonstram a eficácia da

terapia nutricional rica em antioxidante como um adjuvante ao tratamento da DRD, esta terapia auxilia os sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos na defesa de espécies nocivas ao organismo⁷⁰.

Em uma recente meta-análise Bolignano, et al.⁷¹ avaliou em 14 estudos (4345 participantes) a efetividade da suplementação de antioxidantes (incluindo vitamina C, vitamina E e zinco, isolados ou associados) utilizando como desfecho a progressão da DRD e as alterações nos marcadores de função renal, concluiu que o tratamento com antioxidantes diminuiu significativamente a albuminúria, mas aparentemente não teve efeitos tangíveis na função renal, a evidência mais forte foi para a vitamina E em doses variando de 480mg a 1200mg/dia.

Em estudos experimentais a suplementação de vitaminas e minerais antioxidantes isolados, como a vitamina D, vitamina E e o zinco, apresentaram resultados favoráveis na redução dos marcadores de lesão renal, inflamação e estresse oxidativo^{70,72,73}. Além disso, a ação antioxidante dos compostos fenólicos, flavonoides, demonstraram possuir efeitos benéficos como agentes terapêuticos para o tratamento da DRD em estudos com células e animais⁷⁴.

Desordens imunológicas na DRD: o papel da inflamação

A DRD está associada à inflamação renal sistêmica e intra-renal. Os estímulos metabólicos e hemodinâmicos persistentes dos rins diabéticos resultam em lesões celulares que liberam moléculas conhecidas como padrão molecular associado ao perigo (DAMPs [do inglês: danger-associated molecular pattern]), dentre eles os PGAs, EROs, AGLs. Esses produtos interagem com receptores celulares de reconhecimento renal, dentre os quais: receptores *Toll-likes* (TLRs), especificamente dos tipos 2 e 4 e o RPGA, regulados positivamente pela hiperglicemia. Quando há interação DAMPs/receptores ocorre ativação da resposta imune inata intra-renal⁵.

A linhagem mielóide das células imunes inatas induz a inflamação renal em condições diabéticas, na qual diversas células imunológicas estão envolvidas tanto na patogênese quanto na gravidade dos danos renais. Contudo, os fatores pró-inflamatórios sintetizados no tecido renal diabético não se limitam às células inflamatórias infiltradas, sendo a secreção de citocinas e quimiocinas encontradas em diversas células não imunes como os diversos tipos de células do parênquima renal (podócitos, células endoteliais, células epiteliais, células mesangiais e tubulares), exacerbando o processo inflamatório que induz aos danos progressivos da DRD (Quadro 1)¹⁹.

Ademais, as ligações dos DAMPs com seus receptores estão associadas à ativação de fatores moleculares e de transcrição que promovem a ativação do NF- κ B, que facilita a expressão de uma gama de genes pró-inflamatórios (citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, receptores imunes e fatores de crescimento). Conseqüentemente, o NF- κ B tem sido referido como um regulador mestre de processos imunes e inflamatórios durante a DRD^{26,75}.

As principais citocinas pró-inflamatórias são IL-1, IL-6, IL18 e TNF- α . Todas possuem efeitos autócrinos, parácrinos e justácrinos de ações pleiotrópicas que promovem aumento e perpetuação da inflamação e do EO no rim diabético, por regulação da expressão de citocinas, interleucinas, TNF- α , interferons, fatores de crescimento, moléculas de adesão e fatores de transcrição nuclear, desencadeando várias respostas lesivas (Quadro 1)^{76,77}.

As alterações metabólicas observadas dentro das células, por exemplo, PGAs e EROS, aumentam a secreção de MCP-1 que promove a ativação de monócitos e macrófagos que, por sua vez, estão ligados ao aumento da expressão de moléculas de adesão e da síntese de citocinas pró-inflamatórias, levando a hiperfiltração e lesões glomerulares, típicas da DRD^{78,79}.

Devido à íntima ligação com a obesidade, os danos renais dos pacientes com DMT2, estão associados à ativação precoce do sistema imunológico, ligada à inflamação sistêmica crônica e de baixo grau induzida pelo tecido adiposo^{44,51}.

Desequilíbrio redox e inflamação na DRD: um ciclo-vicioso

Diversos caminhos hemodinâmicos e metabólicos estão envolvidos na patogênese da DRD. Em via comum, a inter-relação entre o desequilíbrio redox e a inflamação a partir da hiperglicemia processa-se através de mecanismos-chave que unem processos celulares-moleculares em uma cascata de alterações na bioenergética das células renais, causando alterações na morfologia extracelular, celular e mitocondrial, modulando a expressão genética, induzindo lesões, hipertrofia tecidual, fibrose e necrose renal (Figura 3)⁷⁷.

A mediação da inflamação ocorre por estímulo da expressão do NF κ B “*up-regulation*” pelo EO, AGEs e TNF- α , que controla a resposta imunológica através do estímulo à expressão genética de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, NOS, proliferação celular e progressão do ciclo de inflamação e EO^{80,81}. Enquanto as EROs e a interação PGA-RPGA, estimuladas pela hiperglicemia do DM, agem como mediadores da ativação do complexo multiproteico inflamassoma, o Nlrp, que regula a clivagem de citocinas pró-inflamatórias para suas formas maduras e ativas em células imunes inatas, células endoteliais renais, células glomerulares e podócitos⁸².

A “*up-regulation*” de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, IFN- γ), mediada por PGA/RPAG, TNF- α e NF κ B, promove o aumento de ERONs e fatores transcricionais (Quadro 1) que induzem a microinflamação local e sistêmica, lesões glomerulares e tubulares, cursando com albuminúria⁸³. Dentre as citocinas, o TNF- α ganha destaque por causar citotoxicidade direta, induzindo apoptose de células renais¹⁷. Uma recente meta-análise mostrou um aumento estatisticamente significativo das concentrações séricas de TNF- α em pacientes DMT2, sendo substancialmente maiores em DMT2 com DRD, sugerindo que um aumento da carga inflamatória na DRD contribui para a maior progressão da doença⁸⁴.

Interligado à inflamação e o desequilíbrio redox, via hiperglicemia, a expressão de fatores de transcrição pró-fibróticos, como o TGF- β e o fator de crescimento de tecido conjuntivo, induzem o recrutamento de células produtoras de MEC, impulsionando a esclerose e fibrose renal⁹. O TGF- β exerce efeitos pleotrópicos induzindo a hiperplasia e hipertrofia das células renais. Na MEC, o TGF- β existe em uma forma latente ligado às proteínas, necessita ser clivado para a sua forma livre e ativa. A ativação do TGF- β ocorre por vários mediadores gerados sob alta glicose, tais como PGAs, EROs, DAG, PKC, Ang II, entre outros; uma vez ativado, o TGF- β liga-se ao seu receptor celular que, regula a transcrição de genes-alvos, tais como colágeno tipo I, III e IV, fibronectina, plasminogênio e PAI-1, com efeito líquido de síntese de proteínas e expansão de MEC, glomeruloesclerose e estímulo à fibrose renal; ainda, ativa o NF κ B contribuindo com a produção de citocinas pró-inflamatórias exacerbando o processo inflamatório local^{34,77,85}.

Conclusão

Nos últimos anos tornou-se evidente o papel do desequilíbrio redox e inflamação pós-exposição intermitente e crônica à hiperglicemia do DM como importante para a iniciação e perpetuação das complicações diabéticas, incluindo a DRD. Hoje apontados como os principais contribuintes para o desenvolvimento da DRD e progressão para doença renal dialítica. Novas vias patológicas estão sendo estabelecidas, associadas à disfunção renal durante o diabetes, especialmente as que exacerbam essas vias metabólicas, como por exemplo, a associação da doença com a obesidade. Assim, os pontos de interferência metabólica, inflamatória e oxidativa relacionados ao DM e demais fatores de risco que desencadeiam e sustentam os eventos patológicos na DRD precisam ser constantemente estudados e atualizados tanto para melhorar a compreensão dos mecanismos quanto para o estabelecimento de alvos terapêuticos.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial Tripartite nº 01 / 2016 Conduta terapêutica na doença renal do diabetes. 2016;1–100.
2. Levin A, Stevens PE, Bilous RW *et al*. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):4–4.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation. 2017:1–150.
4. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2017;6736(17):1–13.
5. Tesch GH. Diabetic nephropathy – is this an immune disorder?. *Clin Sci.* 2017;131(16):2183–99.
6. American Diabetes Association (ADA). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1):7–12.
7. Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. *Int Urol Nephrol.* Springer Netherlands; 2016.
8. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Review series Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. 2014;124(6):2–9.
9. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(12):657–84.
10. Silva TA, Vasconcelos SML. O controle da glicemia como um fator atenuante do estresse oxidativo da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2011;18(3):113-5.
11. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol.* 2013;4:1–13.
12. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582(1):97–105.
13. Santos JC de F, Valentim IB, de Araújo ORP, Ataíde T da R, Goulart MOF. Development of nonalcoholic hepatopathy: Contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19846–6.
14. Alonso-vale MIC, Curi R, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. 2009;53(5):582–94.
15. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico/Insulin resistance associated with obesity: anti-inflammatory effects of physical exercise. *Rev Bras Ciência e Mov RBCM.* 2014;22(3):139–47.
16. Lagranha CJ, Fiorino P, Casarini DE, Schaan BD, Irigoyen MC. Bases moleculares da glomerulopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(6):901–12.
17. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):177–89.
18. Vallon V. O túbulo proximal na fisiopatologia do rim diabético. *Sou J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 300 (5):1009-22.

19. Donate-correa J, Martín-núñez E, Muros-de-fuentes M, Mora-fernández C, Navarro-gonzález JF. Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. 2015:1–9.
20. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res.* 2015:1–16.
21. Barbosa KBF, Costa NMB, De Cássia GAR, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* 2010;23(4):629–43.
22. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova.* 2006;29(1):113–23.
23. Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: The beginning and end to diabetic nephropathy? *Br J Pharmacol.* 2014;171(8):1917–42.
24. Che R, Yuan Y, Huang S, Zhang A. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *AJP Ren Physiol.* 2014;306(4):F367–78.
25. Sharma K. Obesity and Diabetic Kidney Disease: Role of Oxidant Stress and Redox Balance. *Antioxid Redox Signal.* 2016;0(0):1–9.
26. Badal, S. S. Badal; Danesh FR. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):475–7.
27. Han Q, Zhu H, Chen X, Liu Z. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Front Med.* 2017;11(3):319–32.
28. Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629–46.
29. Reis JS, Veloso CA, Mattos RT, Purish S, Nogueira-Machado JA. Oxidative stress: a review on metabolic signaling in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(7):1096–105.
30. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis.* 2016 Nov;10(6):337–43.
31. Blacker TS, Duchon MR. Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPH autofluorescence. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:53–65.
32. Geraldes P, King LG. Activation of Protein Kinase C Isoforms & Its Impact on Diabetic Complications. *Circ Res.* 2011;106(8):1319–31.
33. Noh H, King GL. The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007;72:49–53.
34. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu F, Chen S. A Glimpse of Various Pathogenic Mechanism of Diabetic Nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;(7):395–423.
35. Takahashi T, Harris RC. Role of endothelial nitric oxide synthase in diabetic nephropathy: Lessons from diabetic eNOS knockout mice. *J Diabetes Res.* 2014:1–17.
36. Lima V L. Papel da O-glicosilação com N-acetil-glucosamina (O-GlcNAc) nas alterações vasculares associadas a altos níveis de endotelina-1 [Dissertação] Ribeirão Preto:Universidade de São Paulo. 2012.
37. Arsov S, Graaff R, Van Oeveren W, Stegmayr B, Sikole A, Rakhorst G, et al. Advanced glycation end-products and skin autofluorescence in end-stage renal disease: A review. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(1):11–20.
38. Negre-Salvayre A, Salvayre, Robert, Augé N, Pamplona R, Portero-Otín M, et al. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(12):3071–109.
39. Castro E. O Papel dos Produtos Finais de Glicosilação Avançada na Nefropatia Diabética. *Arq Med.* 2011;25(1):27–37.
40. Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007;27(2):130–43.
41. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE. Uremic Toxicity of Advanced

- Glycation End Products in CKD. 2016;354–70.
42. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, Nakamura N, Fukami K, Yamagishi SI. RAGE-aptamer blocks the development and progression of experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2017;66:1683-1695.
 43. Coughlan MT, Sharma K. Challenging the dogma of mitochondrial reactive oxygen species overproduction in diabetic kidney disease? *Kidney Int*. 2016;90(2):272–9.
 44. Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017;14(2):105–20.
 45. Chawla T, Sharma D, Singh A. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010;1(5):141–5.
 46. Carmines PK. The renal vascular response to diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(1):85-90.
 47. Lim AKH. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361-381.
 48. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):444-56.
 49. Chawla T, Sharma D, Singh A. Role of renin angiotensin system in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010;1(5):141-145.
 50. Buren PNV, Toto R. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41.
 51. Maric C. Obesity and Diabetic Kidney Disease. *Med Clin North Am*. 2014;97(1):59–74.
 52. Márquez E, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Renin-angiotensin system within the diabetic podocyte. *Ren Physiol*. 2015; 308(1):1-10.
 53. Padda RS, Shi Y, Lo C-S., *et al*. Angiotensin-(1-7): A novel peptide to treat hypertension and nephropathy in diabetes?. *J Diabetes Metab*. 2015;6(10):1-12.
 54. Cat AND, Montezano AC, Burger D, Touyz RM. Angiotensin II, NADPH Oxidase, and Redox Signaling in the Vasculature. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(10):1110-1120.
 55. Buren PNV, Tato R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41.
 56. Parker MD, Myers EJ, Schelling JR. Na⁺-H⁺ exchanger-1 (NHE1) regulation in kidney proximal tubule. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(11):2061-74.
 57. Vallés PG, Bocanegra V, Gil AL, Costantino VV. Physiological Functions and Regulation of the Na⁺/H⁺ Exchanger [NHE1] in Renal Tubule Epithelial Cells. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40:452-466.
 58. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula Densa Sensing and Signaling Mechanisms of Renin Release. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(7):1093-1096.
 59. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and the Kidney: Friend and Foe. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1512-1518.
 60. Lazaro-maneiro L, Puente-garcía A. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Diabetic Nephropathy. Present Evidences. *J Clin Med*. 2015;4(11):1908-1937.
 61. Miranda-díaz AG, Pazarín-villaseñor L, Yanowsky-escatell FG, Andrade-sierra J, Changes EK. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy with Early Chronic Kidney Disease. *J Diabetes Res*. 2016:1–7.
 62. Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, De Haan JB. Targeting mitochondria-and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1–2):134–56.
 63. Sharaf UAA, Din E, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy : Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res*. Cairo University; 2017;8(4):363–73.
 64. Manda G, Checherita AI, Comanescu MV, Hinescu ME. Redox Signaling in Diabetic

- Nephropathy: Hypertrophy versus Death Choices in Mesangial Cells and Podocytes. *Mediators Inflamm.* 2015:1–13.
65. Johar DR, Bernstein LH. Biomarkers of stress-mediated metabolic deregulation in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:222–9.
 66. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* 2010;23(4):629–643.
 67. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1029–41.
 68. Guo K, Lu J, Huang Y, Wu M, Zhang L, Yu H, *et al.* Protective role of PGC-1 α in diabetic nephropathy is associated with the inhibition of ROS through mitochondrial dynamic remodeling. *PLoS One.* 2015;10(4):1–16.
 69. Tavafi M. Diabetic nephropathy and antioxidants. *J Nephrothol.* 2013;2(1):20–7.
 70. Mahmoodnia, L, Aghadavod E, Beigrezaei S, Rafieian-Kopaei M. An update on diabetic kidney disease, oxidative stress and antioxidant agents. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(2):153-157.
 71. Bolignano D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D'Arrigo G. Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(6):1–16.
 72. Barman, S, Pradeep, RP, Srinivasan K. Zinc supplementation alleviates the progression of diabetic nephropathy by inhibiting the overexpression of oxidative-stress-mediated molecular markers in streptozotocin-induced experimental rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2018; 55:113-129.
 73. Khatami PG, Soleimani A, Sharifi N, Aghadavod E, Asemi Z. The effects of high-dose vitamin E supplementation on biomarkers of kidney injury, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016;10(4):922-929.
 74. Testa R, Bonfigli AR, Genovese S, Nigris VD, Ceriello, A. The Possible Role of Flavonoids in the Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients.* 2016;8(5):310.
 75. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci.* 2013;124(3):139–52.
 76. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2017;312(4):716–31.
 77. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes.* 2014;5(3):393–408.
 78. Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:91–108.
 79. Yap HL. Review Article - MCP-1: A Potential Target for Diabetic Microvascular Complications?. *Urol Nephrol Open Access J.* 2017;5(3):3–5.
 80. Anders H-J. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 and IL-1 in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016:1–12.
 81. García-García PM, Getino-Melián M a, Domínguez-Pimentel V, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *World J Diabetes.* 2014;5(4):431–43.
 82. Sakai N, Wada T. Revisiting inflammation in diabetic nephropathy: The role of The Nlrp3 inflammasome in glomerular resident cells. *Kidney Int.* 2015;87(1):12–4.
 83. Sun L, Kanwar YS. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(4):662–5.
 84. Chen Y, Qiao Y, Xu Y, Ling W, Pan Y, Huang Y, *et al.* Serum TNF- α concentrations in

- type 2 diabetes mellitus patients and diabetic nephropathy patients: A systematic review and meta-analysis. *Immunol Lett*. Elsevier; 2017;186:52–8.
85. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(3):119–46.
 86. Sindhughosa DA, Pranamartha AGMK. The involvement of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy: Focus on interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) signaling mechanism. *Bali Med J*. 2017;6(1):44.
 87. Feigerlová E, Battaglia-hsu S. Cytokine & Growth Factor Reviews IL-6 signaling in diabetic nephropathy : From pathophysiology to therapeutic perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016:1–16.
 88. Su H, Lei C-T, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017;8:1–10.
 89. Elsherbiny NM, Al-Gayyar MMH. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy: The problem and future treatment. *Cytokine*. Elsevier Ltd; 2016;81:15–22.
 90. Fujita T, Ogihara N, Kamura Y, Satomura A, Fuke Y, Shimizu C, et al. Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2012;49(2):111–7.

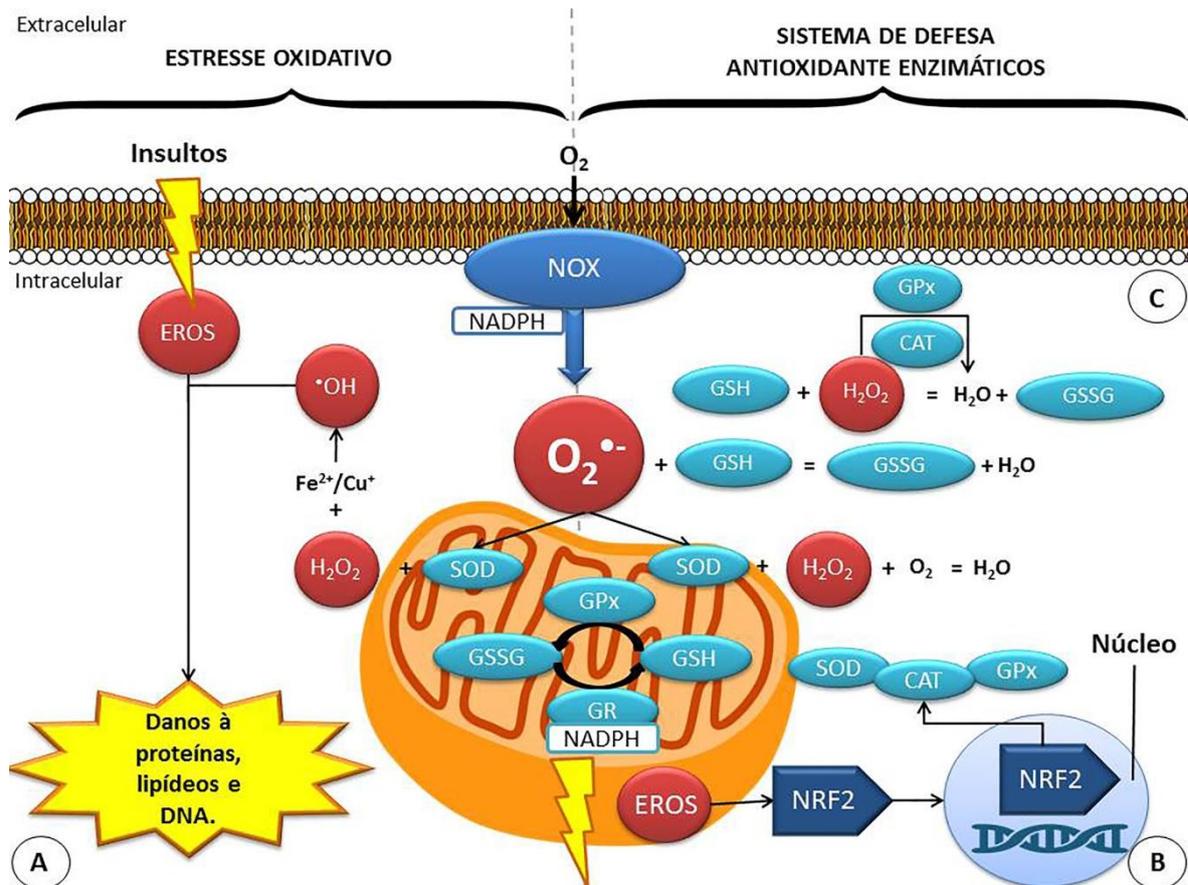
Quadro 1: Citocinas inflamatórias e implicações renais relacionadas ao diabetes mellitus.

Citocinas	Estímulos para síntese	Células produtoras especializadas	Estímulos para a produção	Efeitos na DRD	Células-alvo renais	Ref.
IL-1 α , IL-1 β	Inflamassoma, IL-18 e NF κ B	Macrófagos, Granulócitos* Epiteliais tubulares, Endoteliais, Mesangiais \dagger Fibroblastos \ddagger	\uparrow ICAM-1, \uparrow VCAM-1, \uparrow Prostaglandina E2.	\uparrow Anormalidade hemodinâmica intraglomerular, \uparrow Síntese de hialurônios, \uparrow Proliferação de células mesangiais e fibroblastos, \uparrow Acúmulo de MEC	Epiteliais, Mesangiais, Tubulares	[80, 86]
IL-6	Hiperglicemia, PGAs, TNF- α , LPS, IL- 1, IL-4	Linfócitos T, Macrófagos, Neutrófilos* Endoteliais, Podócitos, Mesangiais, Epiteliais tubulares \dagger Fibroblastos \ddagger	\uparrow MCP-1, \uparrow Expressão do receptor de Ang II, \uparrow EROs	\uparrow Recrutamento de monócitos, \uparrow Diferenciação de macrófagos, \uparrow Síntese de fibronectina, \uparrow Síntese e acúmulo de MEC, \uparrow Proliferação de células mesangiais, \uparrow Disfunção endotelial, \uparrow Fibrose tubulointersticial	Mesangiais, Podócitos, Endoteliais, Epiteliais tubulares	[87, 88]
IL-18	NF κ B, Inflamassoma, Caspase-1	Linfócitos T e Macrófagos* Epiteliais, Tubulares \dagger	\uparrow IFN- γ , \uparrow Síntese de IL-1, IL-6, TNF- α , iNOS, ICAM-1, TGF- β , MCP-1	\uparrow Apoptose de células endoteliais, \uparrow infiltração de macrófagos e neutrófilos	Endoteliais, Epiteliais tubulares.	[30, 89, 90]
TNF- α	NF κ B	Dendríticas, Monócitos, Macrófagos,	\uparrow Resposta imunológica \uparrow NF κ B	\uparrow Infiltração de células, inflamatórias, \uparrow Citotoxicidade direta,	Mesangiais, Podócitos, Endoteliais,	[19, 81, 86]

Linfócitos T*	apoptose, ↑ Permeabilidade endotelial, ↓ Função de barreira da parede capilar, glomerular, ↑ PKC, ↑ NOX, ↑ EROs; ↑ MEC	Glomerulares; Epiteliais tubulares
Mesangiais, Endoteliais, Tubulares renais†		

*Células imunológicas (infiltrantes); †Células renais; ‡Outros tipos celulares. **Legendas:** Ang II, angiotensina 2; EROs, espécies reativas de oxigênio; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; NF- κ B, fator de transcrição kappa B; IFN- γ , interferon gama; IL-1, interleucina 1; IL-1 α , interleucina 1 alfa; IL-1 β , interleucina 1 beta; IL-6, interleucina 6; IL-18, interleucina 18; IL-4, interleucina 4; LPS, lipopolissacarídeos; ICAM-1, moléculas de adesão intercelular; VCAM-1, moléculas de adesão vascular; MEC, matriz extracelular; NOX, NADPH oxidase; PGAs, produtos de glicação avançada; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos; PKC, proteína quinase C; iNOS óxido nítrico sintase; TGF- β , transforming growth factor-beta.

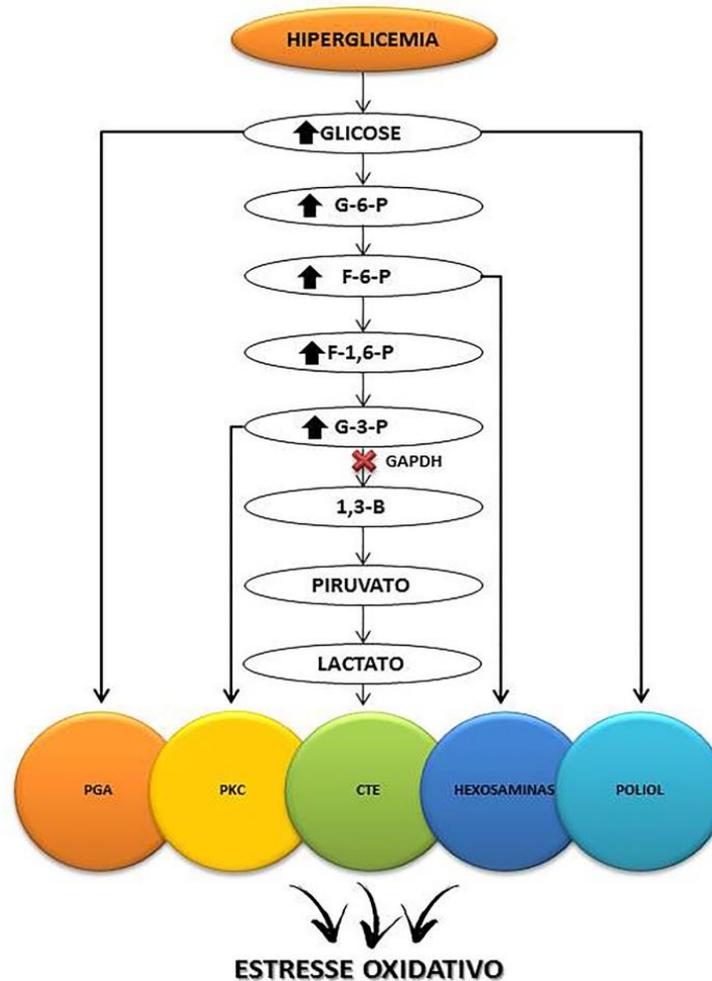
Figura 1: Estresse oxidativo e sistema de defesa antioxidante enzimático em células renais diabéticas. **A=** A presença de insultos, como por exemplo, a hiperglicemia, induz a produção exarcebada de espécies reativas de oxigênio (EROs) no citossol e mitocôndrias, ativando a NADPH oxidase (NOX) que eleva substancialmente a síntese do ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$). A interação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com metais de transição, como o ferro e o cobre (Fe^{2+}/Cu^+) em uma reação conhecida como Fenton dar origem ao radical hidroxila ($\bullet OH$), considerada a espécie radicalar mais deletéria às estruturas celulares. A produção excessiva de EROS leva a danos diretos aos lipídios, proteínas e DNA de todas as organelas celulares, sobretudo na mitocôndria, promovendo disfunção mitocondrial e, de forma cíclica, elevando as EROS, além de acometer as estruturas extracelulares. **B=** Em baixo grau as EROS ativam o fator nuclear fator 2 relacionado ao eritróide (NRF2), que transloca-se ao núcleo para ativar a transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes, como o superóxido dismutase mitocondrial (mSOD), glutatona peroxidase (GPX) e catalase (CAT). **C=** O sistema de defesa de antioxidantes enzimáticos contribuem para a atenuação do estresse oxidativo celular. A partir da liberação do $O_2^{\bullet-}$ na matriz ou espaço intermembranar da mitocôndria, esses são desmutados em H_2O_2 e O_2 pela manganês-SOD e cobre/zinco-SOD, respectivamente. Enquanto em uma reação em cadeia, a CAT, no citoplasma, e a GPX, no citoplasma e mitocôndria, reduz o H_2O_2 para água (H_2O). Nesta reação a GPX oxida a glutatona (GSH) resultando em glutatona oxidada (GSSG). A GSSG na mitocôndria é convertida de volta à GSH pela glutatona redutase (GR) na presença de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH).



Legendas: CAT, catalase; EROS, espécies reativas de oxigênio; GPx, glutatona peroxidase; GSH, glutatona; GSSG, glutatona oxidada; GR, glutatona reduzida; H₂O₂, peróxido de hidrogênio; NRF2, fator nuclear fator 2 relacionado ao eritróide 2; O₂, oxigênio molecular; NOX, NADPH oxidase; O₂^{•-}, ânion radical superóxido; •OH, radical hidroxila; SOD, superóxido dismutase.

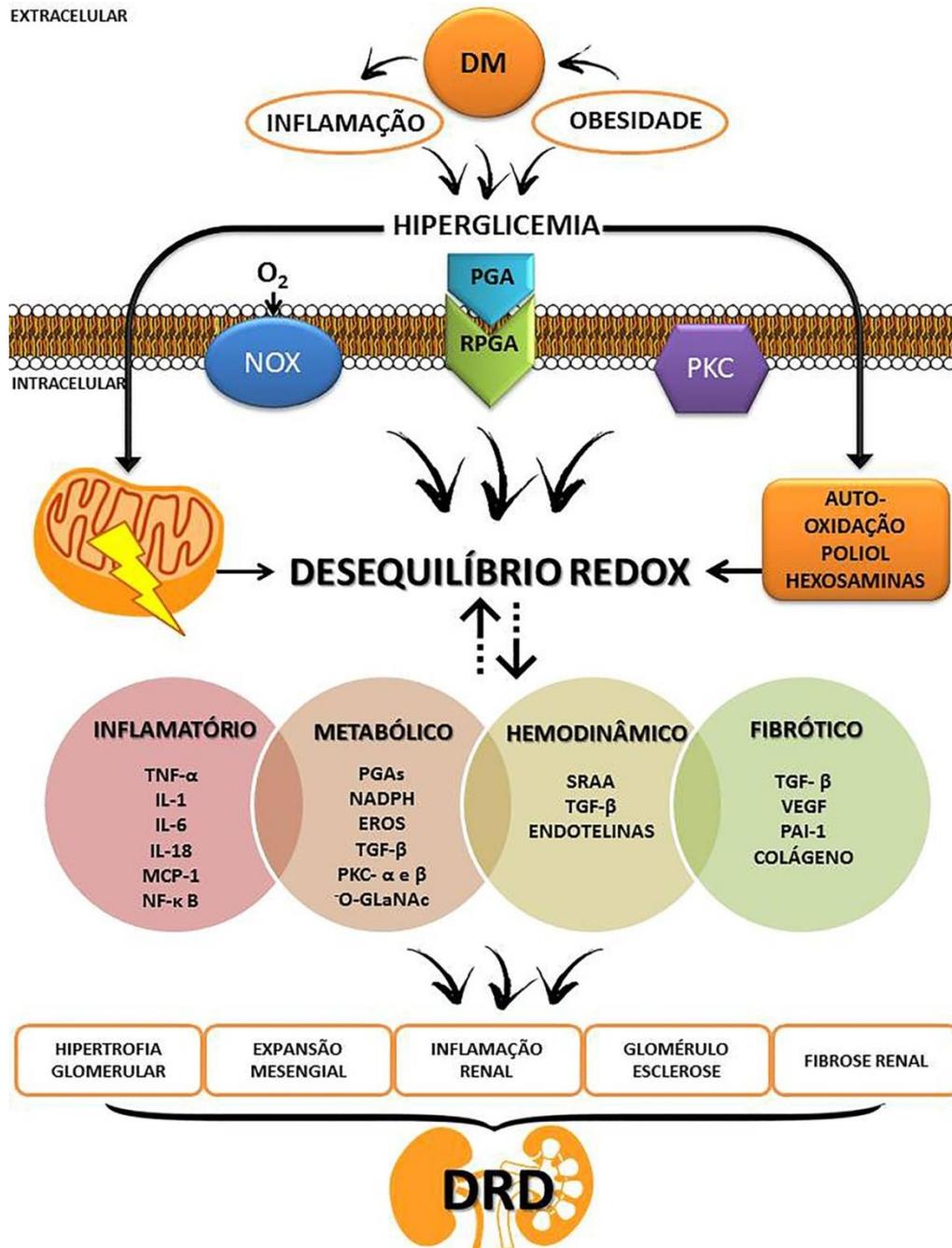
Fonte: Amorim, et al. Adaptada de Bhargava; Schnellmann²⁸.

Figura 2: Representação esquemática das vias intermediárias à glicólise e indução ao estresse oxidativo. Através de um *feedback* positivo o estresse oxidativo induz a inibição parcial da enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase (GAPDH) inibindo a via e resultando no aumento dos intermediários glicolíticos, responsáveis pelo dano celular na condição de hiperglicemia, a hiperfunção das vias intermediárias aumenta substancialmente a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONS).



Legendas: CTE, cadeia de transporte de elétrons; 1,3-B, 1,3-bifosfoglicerato; G-6-P, glicose6-fosfato; G-3-P, gliceraldeído-3-fosfato; GAPDH, gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase; F-6-P, frutose-6-fosfato; F-1,6-P frutose-1,6-fosfato; PKC, proteína quinase C; PGA, produtos finais de glicação avançada.

Figura 3: Mediadores de lesão renal induzidos por hiperglicemia crônica via desequilíbrio redox e inflamação na patogênese da DRD.



Legendas: ERK, extracellular signal-related kinases; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; NF- κ B, fator de transcrição kappa B; VEGF, fator vascular de crescimento; IL-, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; IL-18, interleucina 18; MEC, matriz extracelular; NOX, NADPH oxidase; O-GLaNAc, O-glicosilação com N-acetil-glucosamina; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGA, produtos de glicação avançada; PKC, proteína quinase C; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos; RPGA, receptor de produtos de glicação avançada; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona; TGF- β , transforming growth factor-beta.

2.2 2º ARTIGO: ARTIGO PRINCIPAL

AMORIM, RG; MARTINS, ASP; OLIVEIRA, MJC; GOULART, MOF; MOURA, FA; SANTOS, JCF. **O excesso de peso influencia os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pacientes com nefropatia diabética?** Periódico a que será submetido: Archives of Endocrinology and Metabolism (Classificação B1, segundo os critérios do sistema *Qualis* da CAPES/Área de Nutrição).

Tipo de artigo original

Título: O excesso de peso influencia os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios de pacientes com nefropatia diabética?

Title: Does excess weight influence the serum levels of inflammatory biomarkers in patients with diabetic nephropathy?

Título abreviado: Biomarcadores inflamatórios na nefropatia diabética

Abbreviated title: Inflammatory biomarkers in diabetic nephropathy

Rayne Gomes Amorim^{1,2}

Amylly Sanuelly da Paz Martins³

Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira⁴

Marília Oliveira Fonseca Goulart^{3,5}

Fabiana Andréa Moura^{1,2,4}

Juliana Célia de Farias Santos^{1,4}

¹ Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT) da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências as Saúde (PPGCS) do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Campus A. C.

Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

⁵ Instituto de Química e Biotecnologia (IQB/UFAL); Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO); Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil.

Autor para correspondência:

Juliana Célia de Farias Santos

E-mail: jcfsnut@hotmail.com

Endereço: Universidade Federal de Alagoas/Faculdade de Nutrição, campus A.C. Simões - Avenida Lourival de Melo Mota, Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões, BR 104 Norte, Km 96,7, Tabuleiro dos Martins. CEP 57.072-970. Maceió, Alagoas, Brasil. Fone: 82-3214-1160.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Obesidade. Inflamação. Estresse oxidativo.

Número de palavras: 2971.

Resumo

Introdução: A nefropatia diabética é uma complicação devastadora do diabetes mellitus relacionada, sobretudo, a epidemia global de obesidade. As citocinas pró-inflamatórias atuam como mediadores importantes nas lesões renais diabéticas, levando à progressão da doença. **Objetivo:** Determinar a influência da obesidade nos marcadores de inflamação em portadores de nefropatia diabética. **Métodos:** Estudo transversal, realizado com portadores de nefropatia diabética, compreendendo os estágios de 1 a 5 não dialíticos. Foram analisadas variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e determinação dos marcadores de inflamação (interleucina 6, interleucina 8, fator de necrose tumoral alfa e proteína quimiotática de monócitos 1), mensurados pelo ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA). Os grupos foram alocados a partir do índice de massa corporal (IMC) (eutróficos e excesso de peso). Para todos os testes de hipóteses foi adotado um alfa de 5%. **Resultados:** Compuseram a amostra 29 pacientes. O excesso de peso esteve presente em 51,7% (n=15) dos pacientes. Quando comparado por grupos, todos os parâmetros antropométricos (peso, CC, IMC e %GC) diferiram significativamente entre os grupos ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa na maioria dos parâmetros bioquímicos, exceto para os glicemia de jejum que foi superior no grupo de eutróficos ($p < 0,05$). Os valores médios/medianos dos biomarcadores inflamatórios, a saber: IL-8, TNF- α , MCP-1 não diferiram significativamente em pacientes não obesos e obesos, exceto os níveis séricos de IL-6 que em pacientes obesos apresentaram-se superiores ($p < 0,05$). **Conclusão:** A presença da obesidade durante o curso da nefropatia eleva significativamente os níveis de IL-6 em humanos diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Obesidade. Inflamação. Estresse oxidativo.

Abstract

Introduction: Diabetic nephropathy is a devastating complication of diabetes mellitus, mainly related to the global obesity epidemic. Pro-inflammatory cytokines act as important mediators in diabetic renal lesions, leading to disease progression. **Objective:** To determine the influence of obesity on markers of inflammation in patients with diabetic nephropathy. **Methods:** A cross-sectional study was performed with patients with diabetic nephropathy, comprising the stages 1 to 5 non-dialytic. Demographic, clinical, laboratory and inflammatory markers (interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor alpha and monocyte chemotactic protein 1), measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), were analyzed. The groups were allocated from the body mass index (BMI) (eutrophic and overweight). For all hypothesis tests, a 5% alpha was adopted. **Results:** Twenty-nine patients were included in the study. Overweight was present in 51.7% (n = 15) of the patients. When compared by groups, all anthropometric parameters (weight, WC, BMI and% WC) differed significantly between groups (p <0.001). There was no significant difference in most biochemical parameters, except for fasting glycemia that was higher in the eutrophic group (p <0.05). The median / median values of the inflammatory biomarkers, IL-8, TNF- α , MCP-1 did not differ significantly in non-obese and obese patients, except for serum IL-6 levels in obese patients p <0.05). **Conclusion:** The presence of obesity during the course of nephropathy significantly elevates IL-6 levels in diabetic humans.

Key words: Diabetes mellitus. Obesity. Inflammation. Oxidative stress.

Introdução

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação devastadora do diabetes mellitus (DM) relacionada, sobretudo, a epidemia global de obesidade (1). A ND é a doença renal crônica (DRC) mais prevalente em todo o mundo e acomete cerca de 20 a 40% dos portadores de DM (2). Apesar dos esforços para retardar sua progressão, a ND tornou-se a principal causa de doença renal dialítica em países desenvolvidos, segunda maior no Brasil (3,4).

A etiopatogenia da ND é complexa e relaciona-se a uma combinação de fatores e comorbidades preditivas, as quais, DM, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e síndrome metabólica (SM), todas possuem uma estreita associação com o excesso de peso / obesidade (índice de massa corporal, (IMC) $\geq 25\text{kg/m}^2$) (5). O excesso de peso corpóreo tem sido postulado como um fator de risco para o DM, conseqüentemente induzindo indiretamente à ND, e, de forma isolada e independente para a glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO) (6). Entretanto os efeitos da obesidade associada à ND ainda não estão claros.

A lesão renal relacionada à obesidade apresenta um padrão patológico e histológico semelhantes aos encontrados na ND (7). Ao se comportar como um órgão endócrino e metabolicamente ativo, o tecido adiposo é capaz de secretar diversos tipos de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias (quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão celular), caracterizado como a metainflamação do obeso (8). O quadro inflamatório leva a alterações na sinalização da insulina (resistência à ação da insulina (RI)), induzindo a hiperglicemia e a alterações metabólicas análogas ao DM (9).

O estresse metabólico diabético e diabético/obeso, resultantes da hiperglicemia (como os produtos de glicação avançada (PGAs), proteína quinase C (PKC), NADPH-oxidase, angiotensina II), tem demonstrado causar danos renais, intensificando as vias de lesão renal. Um mecanismo comum de lesão, tanto no DM quanto na obesidade dar-se através da resposta inflamatória sistêmica e local crônica e de baixo grau que ocorre por ativação anormal do sistema imunológico inato (10).

A resposta inflamatória pode ser ativada por distúrbios metabólicos, bioquímicos e hemodinâmicos, presentes tanto no DM quanto na obesidade, que ocorre através da sinalização para o recrutamento e infiltração renal das células de defesa (como monócitos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e células dendríticas) conduzindo uma resposta inflamatória através da liberação desordenada de radicais livres, citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 18 (IL-18)) e quimiocinas (por exemplo, CC, CXC e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1)), que recrutam ainda mais monócitos

inflamatórios para os rins (11–13). Esses são os produtos inflamatórios que estão relacionados a maiores efeitos deletérios durante a ND, proporcional a diversos marcadores de lesão renal (11). Ainda, as células do parênquima renal (células epiteliais, endoteliais, mesangiais, dendríticas e tubulares) também mostraram-se capazes liberar citocinas pró-inflamatórias em resposta à hiperglicemia (7,14).

Os efeitos renais da produção exacerbada das citocinas estão relacionados à expressão de diferentes moléculas, que incluem o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) e indução ao estresse oxidativo; ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e janus cinase/transdutores de sinal e ativadores da transcrição (JAK/STAT), principais fatores de transcrição de citocinas (amplificando a rede inflamatória) e sinalização para fibrose no ambiente diabético; anormalidades hemodinâmicas intraglomerulares; ativação do processo de transição epitelial-mesenquimal, através da síntese e acúmulo de matriz extracelular; estímulos múltiplos a apoptose, necrose e fibrose renal (10,14,15).

Tanto o DM quanto o excesso de peso estão associados a uma miríade de desvios da homeostase que estão interligados em uma teia de eventos inflamatórios e oxidativos (em um ciclo-vicioso e de auto-perpetuação), caracterizando um mecanismo fisiopatológico cardinal no desenvolvimento das lesões renais induzidas por excesso de nutrientes (16). Para além das alterações relacionadas à hiperglicemia, o excesso de tecido adiposo, *per se*, leva a alterações metabólicas próprias que ativa e exacerbam os processos descritos, induzindo e intensificando o quadro patológico renal, sobretudo no contexto de multimorbidades (7). Ademais, o acúmulo ectópico de lipídios em órgãos parenquimatosos gera compressão física e lipotoxicidade renal direta, podendo ser um agravante para a ND (8).

Embora existam muitas semelhanças entre os rins “diabéticos” e “obesos”, os fatores precisos pelos quais o excesso de peso contribui para a progressão das doenças renais preexistentes não são completamente compreendidos, sendo difícil dissociar a sua contribuição individual. Não obstante, fatores de risco/progressão tradicionais, como HAS, tempo de duração do DM, disglucemia e descompensação metabólica, não explicam por completo uma progressão acelerada em um terço dos casos de ND (17). Estes achados dão margem a novas investigações passíveis de prevenção, que facilitará a intervenção precoce com o objetivo de reduzir a taxa de progressão para doença renal terminal, como a obesidade

Considerando a complexa interação entre o excesso de peso e a ND, o presente estudo foi projetado para determinar se existem diferenças entre os biomarcadores inflamatórios [interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína

quimiotática de monócitos 1 (MCP-1)] entre portadores de ND eutróficos e com excesso de peso.

Métodos

Delineamento experimental e amostra

Estudo conduzido usando um delineamento transversal, observacional, realizado na unidade do sistema urinário de um hospital universitário em Maceió, Alagoas; no período de março a dezembro de 2017. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade com diagnóstico médico de diabetes mellitus do tipo 2 e DRC em fase não dialítica compreendendo os estágios de 1 a 5. Não foram incluídos na pesquisa gestantes, alcoolistas, portadores de doenças autoimunes, HIV, hepatite B, hepatite C e câncer. Foram excluídos os pacientes que no momento das coletas estivessem em curso de um processo inflamatório agudo ou crônico (decorrente de trauma, infecções ou corpo estranho, evidenciados através de ferida aberta e/ou leucocitose) e/ou ingressante no programa de diálise.

Os pacientes foram recrutados por amostragem não probabilística de conveniência, e, alocados em dois grupos com base nas categorias de IMC: Para alocação, os pacientes foram divididos em dois grupos com base nas categorias de IMC: portadores de ND sem excesso de peso “eutróficos” ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$ para idosos) e portadores de ND com excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ para idosos). A classificação do IMC foi realizada com base nos pontos de corte determinados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (18) para adultos e para os idosos foram realizadas as classificação preconizadas por Lipschitz (19).

Procedimentos

Classificação da nefropatia diabética

Para o estadiamento da DRC utilizou-se a classificação proposta pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (20), que classifica a doença em cinco estágios funcionais de acordo com o nível da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), sendo ≥ 90 = estágio 1, $60 - 89$ = estágio 2, $30 - 59$ = estágio 3, em suas subclassificações (3A = $45 - 59$) e (3B = $30 - 44$), $15 - 29$ = estágio 4 e < 15 = estágio 5 (cl clinicamente estável e sem indicação médica para o procedimento dialítico). Para estimativa da TFGe utilizou-se a fórmula proposta por Levey, et al. (21) no estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), onde a TFGe = $141 \times \min(\text{Creatinina (Cre)/}\kappa, 1) \alpha \times \max(\text{Cre}/\kappa,$

1)-1.209 x 0,993 Idade x 1,018 [se mulher] x 1,159 [se negro]), onde: Cre: é creatinina sérica, κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens, min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1; max: indica o máximo de Cre/ κ ou 1. Critérios incorporados na diretriz brasileira de diabetes (22).

Mensurações

Para coletas de dados foi aplicado ao paciente um questionário padronizado e previamente testado, constando de história clínica detalhada, avaliação antropométrica completa, solicitados exames bioquímicos de rotina clínica (na ausência dos exames por um período superior a três meses) e realizadas coletas de sangue para as análises dos marcadores de inflamação.

Avaliação antropométrica

Foram aferidas as variáveis: peso corporal e altura com auxílio balança digital *Fillizola*® (capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g), dotado de fita métrica inextensível (2 m de extensão e precisão de 0,1 cm). Em idosos, a altura foi estimada pela altura do joelho (AJ) de acordo com as equações preditivas de Chumlea, et al. (23). Os valores de peso e altura foram utilizados no cálculo do IMC.

Para a avaliação da obesidade abdominal foi realizada a aferição da circunferência da cintura (CC) com fita métrica inextensível (precisão de 0,1 cm), sendo medido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A classificação do risco cardiovascular foi feita de acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (24).

Avaliação da composição corporal

O percentual de gordura corporal (%GC) foi calculado através da bioimpedância elétrica tetrapolar. Utilizou-se o aparelho científico da marca COMPCORP®. O teste foi realizado com o indivíduo deitado sobre uma superfície não condutora, na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45°, seguindo os procedimentos recomendados por Guedes, et al. (25).

Avaliação bioquímica

Os exames bioquímicos foram realizados seguindo os procedimentos e *kits* utilizados no laboratório de análises clínicas do hospital vinculado a pesquisa. Foram analisados os parâmetros séricos: hemograma, uréia, creatinina, glicemia de jejum, hemoglobina glicada,

lipidograma completo (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade [*Low-density lipoprotein* (LDL)], lipoproteína de alta densidade [*High density lipoprotein* (HDL)] e triglicerídeos), potássio, fósforo, cálcio, microalbuminúria e proteinúria. Os dados de microalbuminúria e proteinúria não foram considerados para as análises. Os pontos de corte e referências dos padrões de normalidade dos referidos exames, seguiram as recomendações da diretriz brasileira de diabetes, diretriz brasileira de hipertensão e diretriz brasileira de de dislipidemias (22,26,27).

Determinação dos biomarcadores de inflamação

Foram coletados 4 mL de sangue armazenado em tubos com anticoagulante EDTA para realização dos ensaios para determinação dos marcadores de inflamação. As amostras foram mantidas em caixa térmica com gelo e, imediatamente encaminhadas ao laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo da Universidade Federal de Alagoas, onde foram centrifugadas nas seguintes condições: 4.000 rpm/10 min a 4°C e armazenadas a -80°C até o momento das análises.

Os níveis séricos dos marcadores de inflamação: IL-6, IL-8, TNF- α e MCP-1, foram determinados pelo ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) com a utilização de *Kits* comerciais PeproTech®, analisados conforme instruções do fabricante.

Nessa técnica, um anticorpo policlonal de captura específico foi adsorvido à placa e incubada overnight e seguida de lavagem. Após a amostra de soro na qual se encontra o mediador a ser dosado foi adicionada e a placa foi incubada, ocasião em que as moléculas de antígenos se fixarão aos anticorpos adsorvidos à placa. Por meio de lavagem, todo o material não fixado foi eliminado. A seguir, adicionou-se um novo anticorpo, com especificidade para um determinante antigênico ligado à placa (anticorpo de detecção), obtendo-se o complexo anticorpo-antígeno-anticorpo-enzima. Uma nova lavagem foi feita para remoção dos anticorpos não ligados. A seguir, acrescentou-se o substrato que tem a propriedade de, quando em contato com a enzima, assumir coloração diferente, proporcional à quantidade de mediador presente na amostra (antígeno).

A leitura foi feita em leitora de placas a 450 nm e comparada a uma curva padrão obtida com concentrações conhecidas dos mediadores recombinantes. Os resultados foram expressos em pico-mols (pmol/mg de proteína⁻¹).

Análises estatísticas

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do *software* R versão 3.5.1 (*R Core*

Team (2018)), com o pacote estatístico *R commander* (Fox, J. and Bouchet-Valat, M. (2018). *Rcmdr: R Commander. R package version 2.5-1*), adotando o valor de alfa de 5%, considerando como significativo $p < 0,05$. A normalidade da distribuição foi avaliada através da aplicação do teste de *Kolmogorov-Smirnov* com correção de *Lilliefors* e teste de *Shapiro-wilk* a homocedasticidade das variâncias pelo teste de *Levene*. A partir desses procedimentos, foram utilizados métodos paramétricos ou não paramétricos conforme a indicação. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) para aquelas com distribuição normal e os valores de mediana e intervalo interquartil (IIQ) para os não-paramétricos. O teste do qui-quadrado (X^2) foi utilizado para verificar a associação entre variáveis categóricas. O teste *t de Student* foi utilizado para comparar as distribuições dos grupos para variáveis contínuas que seguirem a distribuição normal, enquanto o teste de *Welch* foi empregado para as variáveis que não se apresentaram homocedasticidade. O teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar as distribuições dos grupos que não seguiram a distribuição normal.

Aspectos éticos

O presente trabalho foi previamente aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob o parecer de número 1.753.503. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes da participação na pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Resultados

Comparação entre os grupos “eutróficos” e “excesso de peso”

Compuseram a amostra 29 pacientes diabéticos com doença renal crônica.

Baseado nas categorias de IMC o excesso de peso esteve presente em 51,7% (n=15) dos pacientes, enquanto 48,2% (n =14) se enquadraram na categoria de eutrofia (Tabela 1).

Todos os parâmetros antropométricos (peso, CC, IMC e %GC) diferiram significativamente entre os grupos ($p < 0,001$).

Não houve diferença significativa na maioria dos parâmetros bioquímicos, exceto para a glicemia de jejum que foi superior no grupo de eutróficos ($p < 0,05$).

Biomarcadores inflamatórios

Os valores de cada biomarcador inflamatório estão representados na tabela 2. Os valores médios/medianos dos biomarcadores inflamatórios, a saber: IL-8, TNF- α , MCP-1 não

diferiram significativamente em pacientes não obesos e obesos, exceto os níveis séricos de IL-6 que em pacientes obesos apresentaram-se superiores ($p < 0,05$).

Discussão

Há um corpo crescente de evidências que indicam mecanismos imunológicos e inflamatórios crônicos desempenham um papel causal no seu desenvolvimento e progressão. O presente estudo investigou o perfil de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-18, TNF- α e MCP-1 em pacientes diabéticos eutróficos e com excesso de peso portadores de DRC. Os achados deste estudo mostraram que a presença de excesso de peso durante a ND parece não influenciar os níveis das citocinas inflamatórias avaliadas, excetuando a citocina IL-6 que foi superior no grupo de obesos.

Algumas possíveis explicações são sugeridas. O tecido adiposo é uma fonte importante de IL-6 circulante, contribuindo com 15–35% da IL-6 basal (28). Recentemente, Sindhu, et al. (29), demonstraram que maiores expressões de IL-6 foram encontradas no tecido adiposo de indivíduos obesos quando comparados com indivíduos magros/com sobrepeso, sendo a IL-6 correlacionada positivamente com o IMC e porcentagem de gordura corporal. No estudo de Kern, et al. (30), os níveis de IL-6 no plasma e no tecido adiposo se correlacionaram melhor do que o TNF- α com obesidade e resistência à insulina, sugerindo uma melhor sensibilidade da IL-6 em prever a inflamação metabólica da obesidade.

Níveis plasmáticos de IL-6 são comumente observados em pacientes diabéticos com ND, quando comparados ao DM sem ND (31). A inter-relação da IL-6 com a ND é bem documentada e está relacionada à expansão das células mesangiais, aumento da expressão de fibronectina, alteração na dinâmica, remodelamento e aumento na espessura da matriz extracelular das células renais; condizentes com alterações presentes nos estágios mais avançados da doença, indicativo de esclerose e fibrose renal (14).

Assim, alguns estudos demonstraram uma correlação significativa entre os níveis séricos de IL-6 e a gravidade da ND, podendo seus padrões de expressão serem de acordo com os diferentes graus de nefropatia, aumentados nos estágios mais avançados da doença (11). Ademais, a depuração reduzida de IL-6 devido à função renal prejudicada também contribui para o aumento dos seus níveis séricos (32).

Este estudo elucidou as alterações no perfil de marcadores inflamatórios relacionadas ao excesso de peso em nefropatas diabéticos, no entanto, algumas ressalvas devem ser feitas. A dificuldade em recrutar pacientes para a coleta de sangue e que estivessem de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão impossibilitou o pareamento dos indivíduos por idade,

sexo e estágios de progressão da doença, variáveis que se não controladas podem interferir nos níveis dos marcadores inflamatórios. Portanto, mais estudos serão necessários para validar e estender esses achados.

Conclusão

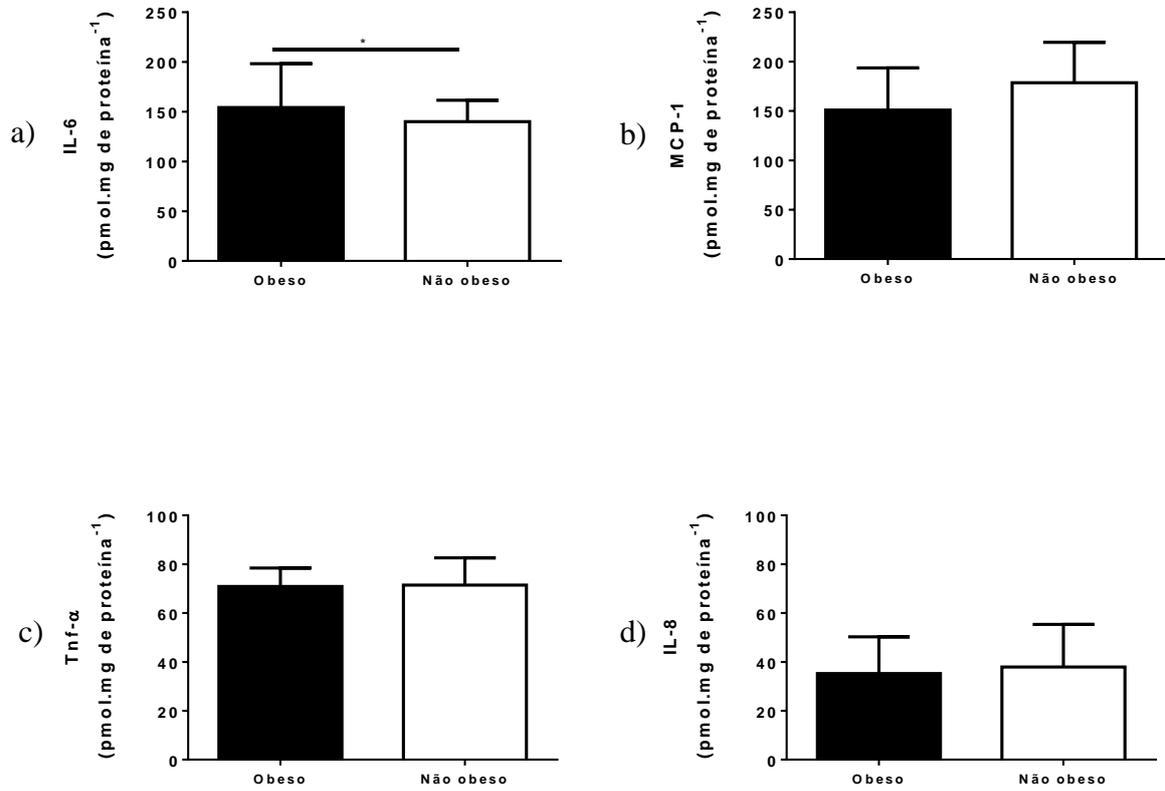
Em conclusão, nossos dados sugerem que obesidade, sobretudo, no contexto de uma maior proporção em pacientes renais em estágios mais progredidos, tenha contribuído com os níveis aumentados da IL-6 e que sua presença na nefropatia pode ser um indicador de maior progressão da ND, ainda que os níveis de outras citocinas não sejam afetados. Assim, coexistência dessas comorbidades pode ser um multiplicador de riscos para a progressão acelerada e desordens clínicas para estes pacientes, podendo contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade.

Tabela 1: Comparação das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais entre os portadores de nefropatia diabética categorizados a partir do índice de massa corporal (IMC).

Variáveis	Nefropatia diabética		p valor
	Eutrofia (n = 14)	Excesso de peso (n = 15)	
<i>Demográficas</i>			
Idade (anos)	63,7 ± 8,2	56,8 ± 9,8	0,050 ^a
Sexo (F) [n (%)]	7,0 (50,0)	9,0 (60,0)	0,588 ^b
<i>Clínicas</i>			
HAS + DM [n (%)]	11,0 (78,6)	12,0 (80,0)	0,924 ^b
Tempo de DM (anos)	15,5 ± (9,25-20)	10,0 (3,0-15,5)	0,141 ^d
Estatinas [n (%)]	4,0 (28,3)	8,0 (53,3)	0,382 ^b
Hipotensor [n (%)]	12,0 (85,7)	15,0 (100,0)	0,316 ^b
Hipoglicemiante [n (%)]	12,0 (85,7)	13,0 (86,7)	0,511 ^b
Ex-etilista [n (%)]	5,0 (35,7)	6,0 (40,0)	0,795 ^b
Ex-tabagista [n (%)]	3,0 (21,4)	6,0 (40,0)	0,400 ^b
<i>Antropométricas</i>			
Peso (kg)	59,1 ± 8,4	83,3 ± 10,3	<0,001 ^a
CC (cm)	88,6 ± 8,8	103,9 ± 8,4	<0,001 ^a
IMC (Kg/m ²)	22,1 ± 2,4	30,7 ± 2,6	<0,001 ^a
%GC (%)	26,1 ± 8,0	38,9 ± 6,3	<0,001 ^a
<i>Bioquímicos</i>			
Hemoglobina (mg/dL)	12,7 (12,3-14,3)	12,4 (10,9-13,0)	0,137 ^d
Hematócrito (%)	37,8 (36,5-40,1)	37,7 (32,8-40,0)	0,498 ^d
Glicemia de jejum (mg/dL)	171,6 ± 76,6	122,7 ± 37,1	0,043 ^c
Hemoglobina glicada (%)	6,9 ± 3,7	7,2 ± 2,6	0,783 ^d
Creatinina (mg/dL)	1,15 (0,94-1,99)	1,16 (0,91-2,44)	0,776 ^d
Ureia (mg/dL)	45,0 (31,0-64,0)	47,0 (38,0-81,0)	0,347 ^d
Triglicerídeos (mmol/dL)	93,5 (73,7-150,0)	170,0 (143,5-214,5)	0,054 ^d
Colesterol total (mmol/dL)	171,6 ± 82,6	194,9 ± 85,1	0,461 ^a
HDL (mmol/dL)	42,5 (35,5-50,0)	42,0 (33,5-47,0)	0,678 ^d
LDL (mmol/dL)	82,7 ± 61,6	110,9 ± 70,5	0,267 ^a
Fósforo (mg/dL)	3,6 (2,9-4,0)	3,2 (3,1-3,9)	0,791 ^d
Potássio (mg/dL)	4,3 (4,0-4,7)	4,6 (4,3-5,1)	0,196 ^d
Cálcio (mg/dL)	9,3 (8,9-9,7)	9,1 (8,4-9,8)	0,742 ^d
Sódio (mg/dL)	138,0 (137,0-141,0)	137,0 (135,0-152,0)	0,894 ^d
<i>DRC</i>			
Clearance	54,4 ± 32,6	72,8 ± 40,9	0,196 ^a
TGF CKD/EPI (mL/min/1,73m ²)	59,1 ± 32,9	59,4 ± 33,0	0,982 ^a
Estágios 1 e 2 [n (%)]	6,0 (42,9)	9,0 (60,0)	0,355 ^b
Estágios 3, 4 e 5 [n (%)]	8,0 (57,1)	6,0 (40,0)	

Foram apresentadas em média ± desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) (percentil 25-75) as variáveis contínuas e frequência (%) as variáveis categóricas. Notas: ^aTest t para amostras independentes; ^bTeste do qui-quadrado; ^cTest de Welck; ^dTeste de Mann-Whitney. CC: circunferência da cintura; CKD/EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; DM: diabetes mellitus; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HDL: *high-density lipoprotein*; LDL: *low-density lipoprotein*; TGF: taxa de filtração glomerular; %GC: percentual de gordura corporal.

Figura 1: Níveis séricos dos biomarcadores inflamatórios de pacientes portadores de nefropatia diabética categorizados a partir do índice de massa corporal (IMC). Todos os dados foram reportados como média ou mediana com intervalo de confiança de 95%. * $p < 0,05$.



Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) pelo suporte financeiro para o desenvolvimento da pesquisa. Declaramos não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Agati VDD, Chagnac A, Vries APJ De, Levi M, Porrini E, Herman-edelstein M, et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>
2. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* [Internet]. Elsevier Inc; 2018;8(1):2–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.003>
3. American Diabetes Association (ADA). Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 8;41(Supplement 1):S7–12. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2017;39(3):261–6. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170049>
5. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. Obesity and Kidney Disease. *Can J Kidney Heal Dis* [Internet]. 2017;4:205435811769866. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2054358117698669>
6. De Vries APJ, Ruggenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;2(5):417–26. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70065-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70065-8)
7. Maric C. Obesity and Diabetic Kidney Disease. *Med Clin North Am*. 2014;97(1):59–74.
8. Hall ME, Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity , hypertension , and chronic kidney disease. 2014;75–88.
9. Snyder S, Turner GA, Turner A. Obesity-related Kidney Disease. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;41(4):875–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.008>
10. García-García PM, Getino-Melián M a, Domínguez-Pimentel V, Navarro-González JF. Inflammation in diabetic kidney disease. *World J Diabetes* [Internet]. 2014;5(4):431–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127580&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
11. Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, Nasri P, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Nov;10(6):337–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903991>
12. Pichler R, Afkarian M, Dieter BP, Tuttle KR. Immunity and inflammation in diabetic kidney disease: translating mechanisms to biomarkers and treatment targets. *Am J Physiol - Ren Physiol* [Internet]. 2017;312(4):F716–31. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00314.2016>
13. Jha JC, Banal C, Chow BSM, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(12):657–84.
14. Donate-correa J, Martín-núñez E, Muros-de-fuentes M, Mora-fernández C, Navarro-gonzález JF. Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *J Diab Res*. 2015.
15. Han Q, Zhu H, Chen X, Liu Z. Non-genetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Front Med*. 2017;11(3):319–32.
16. Sharma K. Obesity and Diabetic Kidney Disease: Role of Oxidant Stress and Redox

- Balance. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2016;25(4):208–16. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2016.6696>
17. Tesch GH. Diabetic nephropathy – is this an immune disorder? *Clin Sci* [Internet]. 2017;131(16):2183–99. Available from: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/CS20160636>
 18. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
 19. Lipschitz, DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care* 1994; 21:55-67.
 20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO CKD-MBD GL KI Suppl113.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf) <http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73> <http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>
 21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;150(9):604–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2763564>
 22. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad. 2017. 383 p. Available from: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
 23. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating Stature from Knee Height for Persons 60 to 90 Years of Age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2):116–20.
 24. Brandão AP, Brandão, Andréa Araujo Nogueira, Armando da Rocha Suplicy H, Guimarães JI, Oliveira JEP de. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Apr;84(1):1–28.
 25. Guedes DP. Clinical procedures used for analysis of the body composition. *Brazilian J Hum Perform* 2012: 113–29.
 26. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):1–83.
 27. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1).
 28. Know, Hyokjoon; Pessin JE. Adipokines, Inflammation, and Insulin Resistance in Obesity. *Textbook of Energy Balance, Neuropeptide Hormones, and Neuroendocrine Function*. Springer, Cham, 2018. 225-252.
 29. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PloS One* 2015;10(7)1–17.
 30. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G, Philip A, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;72205:745–51.
 31. Hassanien AA, Mohamed MM, Tawfik GA. Serum levels of $\text{tnf-}\alpha$ and il-6 in patients with diabetic nephropathy. *Int J Cur Res*. 2016; 8(5):30646–51
 32. Su H, Lei C-T, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8(April):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00405/full>

Revisamos extensamente o papel do desequilíbrio redox, estresse oxidativo e a inflamação como os principais contribuintes para a iniciação, progressão e perpetuação das complicações clínicas relacionadas à doença renal diabética e estabelecemos os efeitos da complexa associação da nefropatia diabética com o excesso de peso em seres humanos. Permitindo um *link* entre os dois estudos realizados.

No artigo principal os nossos achados permitiram identificar que o excesso de peso presente durante o curso da nefropatia diabética aumenta significativamente os níveis séricos da citocina interleucina 6, sugerindo que a obesidade pode estimular sua produção desta citocina e que esta condição pode estar envolvida com a redução do tempo de progressão da doença, uma vez que as alterações induzidas pela interleucina 6 são condizentes com as manifestações histopatológicas presentes nos estágios mais avançados da doença, podendo se um indicativo precoce de esclerose e fibrose renal.

Estes estudos representam, portanto, uma grande contribuição para subsidiar novas pesquisas, direcionar novos caminhos e alvos terapêuticos, acerca da doença renal do diabetes em seus inúmeros contextos, a fim de esclarecer sua complexa fisiopatologia, e, sobretudo, desvendar os aspectos clínicos envolvidos na progressão acelerada da doença para a doença renal dialítica.

Findada a realização destes estudos, os resultados observados abrem algumas perspectivas importantes, como a realização de pesquisas semelhantes, em uma amostra pareada por idade, sexo e taxa de filtração glomerular; inclusão de outros marcadores de inflamação e estresse oxidativo e também de seus receptores solúveis e sua associação com marcadores bioquímicos da nefropatia diabética; avaliação concomitante dos marcadores inflamatórios e de risco cardiovascular de pacientes com sobrepeso portadores de nefropatia diabética; realização de estudos com outros delineamentos como, por exemplo, ensaios clínicos por meio da intervenção nutricional, suplementação e/ou medicamentosa a fim estabelecer o comportamento dos marcadores inflamatórios antes e após intervenção, e, assim elucidar algumas lacunas ainda existentes na literatura.

ALICIC, R. Z.; ROONEY, M. T.; TUTTLE, K. R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 18, p. 1-14, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. 1, p. 7-12, 2018.

DE VRIES, A. P. J. et al. Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 2, n. 5, p. 417-426, 2014.

DECLEVÈS, A.E.; SHARMA, K. Obesity and Kidney Disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 28-36, 2015.

GNUDI, L.; COWARD, R. J. M.; LONG, D. A. Diabetic Nephropathy : Perspective on Novel Molecular Mechanisms. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 11, p. 820-830, 2016.

HALL, M. E. et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 75-88, 2014.

JHA, J. C. et al. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. **Antioxidants & redox signaling**, v. 25, n. 12, p. 657-684, 2016.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 4-4, 2013.

KOVESDY, C. P.; FURTH, S.; ZOCCALI, C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. **Brunei International Medical Journal**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2017.

MARIC C. Obesity and Diabetic Kidney Disease. **Med Clin North Am.**, v. 97, n. 1, p. 59-74, 2014.

PERSSON, F.; ROSSING, P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. **Kidney International Supplements**, v. 8, n. 1, p. 2-7, 2018.

PRAGA, M.; MORALES, E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. **Nephron**, v. 136, n. 4, p. 273-276, 2017.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.

SHARAF, U. A. A. et al. Diabetic nephropathy : Time to withhold development and progression - A review. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n. 4, p. 363-373, 2017.

SHARMA, K. Obesity and Diabetic Kidney Disease: Role of Oxidant Stress and Redox Balance. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 25, n. 4, p. 208-216, 2016.

SNYDER, S.; TURNER, G. A.; TURNER, A. Obesity-related Kidney Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 41, n. 4, p. 875–893, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo. Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Posicionamento oficial tripartite nº 01/2016 SBD/SBEM/SBN. Prevenção, diagnóstico e conduta terapêutica na doença renal do diabetes**. p. 1–100, 2016.

TESCH, G. H. Diabetic nephropathy – is this an immune disorder? **Clinical Science**, v. 131, n. 16, p. 2183-2199, 2017.

TOTH-MANIKOWSKI, S.; ATTA, M. G. Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, n. 1, p. 1-16, 2015.

TSUBOI, N. et al. The Renal Pathology of Obesity. **Kidney International Reports**, v. 2, n. 2, p. 251-260, 2017.

TURKMEN, K. Inflammation , oxidative stress , apoptosis , and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease : the Four Horsemen of the Apocalypse. **International Urology and Nephrology**, v. 49, n. 5, p. 837-844, 2016.

APÊNDICE 1

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante voluntário (a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”.

Eu,.....

tendo sido convidado (a) a participar como voluntário (a) do estudo **“DOENÇA RENAL CRÔNICA EM OBESOS DIABÉTICOS: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO”** que será realizado no: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da cidade de Maceió-Alagoas, recebi da Prof^a. Dr^a. Juliana Célia de Farias Santos, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- Que o estudo se destina a determinar o estresse oxidativo e a inflamação em obesos diabéticos com doença renal crônica;
- Que a importância deste estudo é de identificar o perfil de saúde da população estudada.
- Que os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: (1) Espera-se determinar a influência dos mecanismos do estresse oxidativo e da inflamação em obesos diabéticos com doença renal crônica; (2) Determinar o papel da obesidade na progressão da nefropatia diabética.
- Que este estudo começará em 10/2016 e terminará em 10/2018.
- Que o estudo será realizado nos ambulatórios de Nutrição em Nefrologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), e feito da seguinte maneira: (1) Aplicação de protocolo de pesquisa para coleta de dados clínicos; (2) Avaliação antropométrica; (3) Coleta de sangue para análise bioquímica.
- Que eu participarei de todas as etapas listadas no item acima.
- Que os incômodos que poderei sentir com a minha participação são os seguintes: ser entrevistado (a), na aferição das medidas antropométricas e nos exames bioquímicos.
- Poderei me sentir constrangido (a) ao ser entrevistado (a), porém eu somente responderei àquilo que quiser e que tudo que for respondido ficará no mais absoluto sigilo; Poderei sentir desconforto nos aparelhos utilizados nas medidas antropométricas e bioquímicas, porém as coletas não serão demoradas, e serão eficientes e que eu não sentirei dor.
- Que os pesquisadores informarão todas as etapas da pesquisa previamente, perguntarão se podem ser realizados todos os procedimentos e que ficarei disposto a recusar-me a realizar qualquer procedimento que me sinta constrangido ou lesado.
- Que poderei contar com a seguinte assistência: de nutrição, e de ressarcimento de qualquer risco, sendo responsável por ela: a Nutricionista Dr^a. Juliana Célia de Farias Santos.
- Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação são: Auxiliar na

identificar o perfil de saúde da população estudada, visto que a amostra é constituída por pacientes com características clínicas e nutricionais carentes de pesquisa e de subsídios científicos necessários ao embasamento de seu cuidado.

- Que a minha participação será acompanhada do seguinte modo: através do Ambulatório de Nutrição em Nefrologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes de Maceió-Alagoas.
- Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.
- Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.
- Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.
- Que eu serei ressarcida por qualquer despesa e indenizada por qualquer dano que venha a sofrer com a minha participação.
- Que receberei uma via deste T.C.L.E. assinado e datado.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dela participar e, para tanto EU DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do (a) participante voluntário (a):

Domicílio:.....Bloco:.....

Nº..... Complemento:

.....Bairro:.....

Cidade:.....CEP:.....Telefone:.....

Contato de urgência (participante): Sr (a):

Domicílio:.....Bloco:..... Nº:.....

Bairro:.....Cidade:..... CEP:.....

Telefone:..... /

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável:

Nome: Juliana Célia de Farias Santos

Instituição: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas Endereço: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n. Bairro: Tabuleiro dos Martins Cidade: Maceió CEP. 57072-970 Telefones p/ contato: (82) 3214-116

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas: Campus A.C. Simões. Av. Lourival Melo Mota, s/ n, Tabuleiro dos Martins, Maceió-AL, CEP. 57072-970.

Juliana Célia F Santos

Assinatura ou impressão datiloscópica do(a) voluntário(a) ou responsável legal

Assinatura do responsável pelo Estudo (rubricar as demais folhas)

APÊNDICE 2

Protocolo de atendimento



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES
AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO EM NEFROLOGIA**



FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS: ADULTO

DATA DE RETORNO: ___/___/___

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Sexo: () M () F
 Data da Entrevista: ___/___/___ Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Estado Civil: _____
 N° _____ Prontuário: _____
 Naturalidade: _____ Procedência: _____ Contato: _____
 Diagnóstico Provisório/Definitivo: _____

2. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Escolaridade: _____ Profissão: _____
 Tipo de Moradia: _____ N° de Membros da Família: _____ Renda Familiar: _____
 Fornecimento de Água: _____ Tratamento de Água: _____
 Acesso ao Serviço de Saúde: _____
 Tabagismo: () S () N tempo: _____ Etilismo: () S () N tempo: _____

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.1 - História da Doença Atual (HDA): _____

3.2 – Dado Clínicos e Exame Físico médicos: _____

3.3 – Antecedentes Patológicos:

3.4 – Antecedentes Familiares:

3.5 – Medicamentos em Uso: _____

MEDICAMENTO/ PRESCRIÇÃO	AÇÃO	INTERAÇÃO DROGA/NUTRIENTE

4. DADOS DIETÉTICOS

4.1 – Anamnese Alimentar e Clínica

Via de Administração Atual: _____

4.1.1 – Preferências Alimentares: (ver por grupos alimentares): _____

4.1.2 – Aversões Alimentares: _____

4.1.3 – Intolerâncias Alimentares: _____

4.1.4 – Alergias Alimentares: _____

4.1.5 – Já fez ou faz alguma dieta especial: () Não () Sim Especificar: _____

Recebeu Orientação: () Não () Sim Especialista: _____

4.1.6 – Faz Restrição de: Sal () Não () Sim Açúcar () Não () Sim

4.1.7 – Faz Algum Tipo de Suplementação: () Não () Sim _____

4.1.8 – Local onde Faz as Refeições: _____ Quem Prepara: _____

4.1.9 – Apetite: () Preservado () Reduzido

4.1.10 – Dentição Completa: () Não () Sim; Dificuldade de Mastigação: () Não () Sim

4.1.11 – Trânsito Intestinal: () Regular () Constipação () Diarreia

4.1.12 – Urina: Volume: _____ Coloração: _____ Espuma: () Não () Sim

Características outras: _____

4.2 – Recordatório 24hs (Rec 24hs)/Dia Alimentar Habitual (DAH)

REFEIÇÃO	REC 24HS	DAH
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		

5 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS

5.1 – Parâmetros:

Mudança Recente de Peso: ()Não ()Sim Quanto _____ Tempo _____

Peso Atual: _____ Peso Habitual: _____ % Perda de Peso: _____

Estatura: _____ Altura do Joelho: _____ Semi-braçada: _____

CB: _____ CC: _____ CQ: _____ CP: _____

PCT: _____ PCB: _____ PCSE: _____ PCSI: _____ MAP: _____

5.2 – Indicadores:

IMC: _____ Peso Ideal: _____ Peso estimado: _____

Altura estimada: _____ %Adeq PCT: _____ Percentil da PCT: _____ AMB: _____ Percentil da

AMB: _____ % Gordura (4 dobras) _____

6 – DADOS BIOQUÍMICOS

Parâmetro	Valores				Referências
Hemoglobina					13 – 18
Hematócrito					38 - 47
Glicemia Jejum					< 100
Hemo. Glicada					4 – 6,2
Creatinina					0,4 – 1,3
Clearence de creatinina					H: 85 -130

					M: 75 - 115
Uréia					10 - 40
Triglicérides					< 150
Colesterol total					< 200
LDL					< 100
HDL					>60
VLDL					< 30
Proteínas totais					6,4 - 8,1
Albumina					3,5 - 5,5
AST					H: <50 M:<35
ALT					H: <50 M:<35
FA					40 - 150
Gama GT					5 - 45
Ptn C reativa					0 - 6,0
Sódio					136 - 145
Fósforo					3,5 - 5,0
Potássio					3,5 - 5,5
Cálcio					8,5 - 10,2
Ferro					40 - 160
Ferritina					20 - 250
Microalbuminúria					<30/24h
Proteinúria					<200/24h

Sorologia positiva para: Hepatites B (); C (); VDRL (); HIV ()

7 - EXAME FÍSICO NUTRICIONAL	
Local	Alterações e significado nutricional
Crânio e face	
Tórax	
Abdomen	
Membros Superiores	
Membros Inferiores	
Hidratação	

ANEXO 1

Normas da revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Normas para Publicação

POR QUE PUBLICAR NA REVISTA ABC CARDIOL?

- Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia;
- É considerada o principal veículo de divulgação das pesquisas cardiovasculares brasileiras;
- Missão: Divulgar o conteúdo de pesquisas científicas nacionais e internacionais na área de doenças cardiovasculares; promover o debate científico na área de doenças cardiovasculares através da publicação de artigos de revisão, pontos de vista, editoriais, cartas e outros; e veicular diretrizes e normatizações científicas da SBC.
- Está indexada no *Cumulated Index Medicus* da *National Library of Medicine* e nos bancos de dados do *MEDLINE*, *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus* e da *SciELO*, com citação no *PubMed* (*United States National Library of Medicine*) em inglês e português;
- As versões inglês e português são disponibilizadas GRATUITAMENTE (*open access*), na íntegra, no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>), da SciELO (www.scielo.br) e PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), permanecendo à disposição da comunidade internacional;
- Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação;
- Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia são favoráveis à Ciência Aberta;
- A ABC Cardiol aceita artigo *Preprint*.

Ciência Aberta

A expressão ciência aberta (*open science*) faz referência a um modelo de prática científica em consonância com a evolução digital que propõe a disponibilização das informações em rede, de forma oposta à pesquisa fechada dos laboratórios.¹

A prática da ciência aberta envolve a publicação dos dados das pesquisas, o aceleramento dos processos editoriais e de comunicação por meio da publicação contínua dos artigos e adoção de *Preprints*, maximização da transparência nos processos de avaliação e fluxos de comunicação, e a busca por sistemas mais abrangentes para a avaliação de artigos e periódicos.^{2,3}

Artigo Original: A revista ABC Cardiol aceita todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental. Os ensaios clínicos devem seguir recomendações específicas. Observação: Análises sistemáticas e metanálises são consideradas como artigo original, e não revisões.

Revisão: Os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Observação: Análises sistemáticas e metanálises são consideradas como artigo original, e não revisões.

Diretriz: Serão publicadas as diretrizes brasileiras, que abordarão o conteúdo desta na íntegra.

Ponto de Vista: Apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que serão a base do parecer a ser emitido.

Relato de Caso: Casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas.

Comunicação Breve: Experiências originais cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos.

Editorial: Assuntos ou artigos abordados criticamente por especialista da área. Todos os editoriais da revista ABC Cardiol são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

Minieditorial: Também realizado mediante convite, trata-se de artigo voltado para comentários de artigos publicados com conteúdo científico e opinião de especialista na área.

Carta ao Editor: Correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista ABC Cardiol e avaliadas para publicação dois meses antes. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Imagem Cardiovascular: Imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares e ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento.

Correlações:

Anátomo-Clínica: Apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

Clínico-Imagológica: Apresentação de um caso de cardiopatia, salientando a importância dos elementos de imagem e/ou clínicos para a consequente correlação com outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

Preprint

Um *Preprint* é um manuscrito científico completo que é depositado pelos autores em um servidor público. O *Preprint* contém dados e metodologias completos. Este é publicado na Web dentro de aproximadamente um dia, sem passar por avaliação pelos pares e pode ser visualizado gratuitamente por qualquer pessoa no mundo, em plataformas hoje desenvolvidas para este propósito, permitindo que os cientistas controlem diretamente a disseminação de seu trabalho na comunidade científica mundial. Na maioria dos casos, o mesmo trabalho publicado como *Preprint* também é submetido para avaliação por pares em um periódico. Assim, os *Preprints* (não validados através de *peer-review*) e a publicação de periódicos (validados por meio de *peer review*) funcionam em paralelo como um sistema de comunicação para a pesquisa científica.^{4,5}

Depositar um manuscrito em uma plataforma de *Preprints*, como o Peerage of Science, o arXiv, a PLoS e a Nature Precedings, não é considerado publicação duplicada. A ABC Cardiol também aceitará manuscritos que foram publicados em site pessoal ou institucional de um autor. Teses acadêmicas em domínio público, de acordo com as diretrizes da instituição que cursou, também será considerado pela ABC Cardiol.

A revista ABC Cardiol procura manter sua plataforma e regras em constante atualização, caminhando em conjunto com as tendências da publicação científica moderna. Aceitamos hoje os *Preprints* e o uso de plataformas *open science* como uma maneira de incentivar a comunicação entre os autores.

Fontes:

1. https://pt.wikipedia.org/wiki/CP6C3%AAncia_aberta
2. <https://www.cienciaaberta.net/>
3. <http://www.ciencia-aberta.pt/sobre-ciencia-aberta>
4. <http://blog.scielo.org/blog/2017/02/22/scielo-preprints-a-caminho/#.Wt3U2ijwY2w>
5. <http://asapbio.org/preprint-info>

CONSTRUÇÃO DO ARTIGO

TIPOS DE ARTIGOS

ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

• Idioma:

A ABC Cardiol é uma publicação bilingue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será **cancelado**. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível.

• Ordenação:

Importante: Os textos devem ser editados em processador de texto (exemplo: Word da Microsoft®, Google Docs®, Writer®).

ARTIGO ORIGINAL

1- Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

- Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (*International Standard Book Number*).
- Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
- O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no quadro resumido.
- Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

ARTIGO DE REVISÃO

1- Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.
- Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

2- Resumo: Não existe uma estruturação específica, deve-se respeitar o limite de 250 palavras.

3- Corpo do artigo: Não existe uma estruturação específica. Deve-se respeitar o limite de palavras.

4- Agradecimentos:

- Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio, assim como contribuições individuais.
- Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.
- Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

5- Figuras e tabelas

- O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o quadro resumido a seguir.
- Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar. Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.
- Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.
É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de imagens.
As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.
- Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

6- Referências bibliográficas

- A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal* (www.lcmje.org).
- As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.
- Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
- Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
- As referências devem ser alinhadas à esquerda.
- Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.

- o As abreviações da revista devem estar em conformidade com o *Index Medicus/Medline* – na publicação *List of Journals Indexed in Index Medicus* ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.
- o Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (*International Standard Book Number*).
- o Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
- o O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no quadro resumido.
- o Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

DIRETRIZES

- o As diretrizes brasileiras, elaboradas por seus departamentos, serão, a partir de 2018, publicadas na íntegra na ABC Cardiol. Para as últimas diretrizes publicadas previamente a 2018, serão aceitos sumários executivos.
- o Será publicada nas versões português e inglês no mesmo fascículo.
- o É responsabilidade do coordenador ou grupo responsável o pagamento da versão inglês e diagramação destas páginas.
- o Informações adicionais estão presentes no quadro resumido.
- o Para acessar as normas de elaboração de uma diretriz, clique aqui: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/pdf/normas-para-elaboracao-de-diretrizes-SBC.pdf>.

PONTO DE VISTA

1- Página de título

- o Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- o Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- o Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.

Quadro resumido da estruturação dos artigos

QUADRO RESUMIDO DA ESTRUTURAÇÃO DOS ARTIGOS											
Tipo de artigo	GRUPO 1				GRUPO 2			GRUPO 3			
	Artigo Original	Artigo de Revisão	Diretrizes* (sumário executivo)	Ponto de Vista	Relato de Caso	Comunicação Breve	Editorial	Minieditorial	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máximo de Autores	sem limite	sem limite	sem limite	8	6	8	3	5	3	5	5
Título (Nº máximo de caracteres incluindo espaços)	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
Título resumido (Nº máximo de caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (Nº máximo palavras)	250	250	NA	NA	NA	250	NA	NA	NA	NA	NA
Corpo do texto (Nº máximo palavras*)	5000*	6500*	6500*	5000*	1500*	1500*	1500*	800*	800*	800*	800*
Nº sugerido de referências	40	80	sem limite	20	10	10	15	10	5	5	10
Nº sugerido de tabelas, figuras e vídeo	8	8	sem limite	4	2	2	2	(0 a 1)	1	(1 a 4)	1

* A contagem eletrônica de palavras deve incluir o título, a folha de rosto, resumo, texto, referências, legenda das figuras, conteúdo e legenda das tabelas.

NA = não aplicável

Valor de tradução:	
GRUPO 1	R\$1.491,00
GRUPO 2	R\$516,00
GRUPO 3	R\$344,00

Obs.: O processo editorial das diretrizes brasileiras será acordado entre SBC e departamento separadamente. O custo da versão inglês, bem como a diagramação dela, será de responsabilidade do coordenador ou grupo responsável.

Documentos obrigatórios para artigos aprovados

ARTIGO ORIGINAL, ARTIGO DE REVISÃO, DIRETRIZES, PONTO DE VISTA, RELATO DE CASO, COMUNICAÇÃO BREVE:

- 1- Cadastro on-line do autor no sistema de submissão:** Informações cadastrais, número de ORCID, informações sobre o uso *preprint* (se utilizado).
ORCID: O ORCID (Open Researcher and Contributor ID) é um identificador digital único, gratuito e persistente, que distingue um acadêmico/pesquisador de outro e resolve o problema da ambiguidade e semelhança de nomes de autores e indivíduos, substituindo as variações de nome por um único código numérico. Para cadastrar o seu ORCID ID, acesse: <https://orcid.org/register>.
- 2- Conflito de interesses:** Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa derivar algum conflito de interesse. Essa informação será inserida ao final do artigo. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
- 3- Formulário de contribuição do autor:** Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor explicitando as contribuições de todos os participantes. Essa informação será inserida ao final do artigo. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
- 4- Direitos Autorais:** Formulário preenchido e assinado por todos os coautores autorizando a transferência de direitos autorais. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.
- 5- Ética:** Formulário preenchido e assinado pelo primeiro autor informando se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.

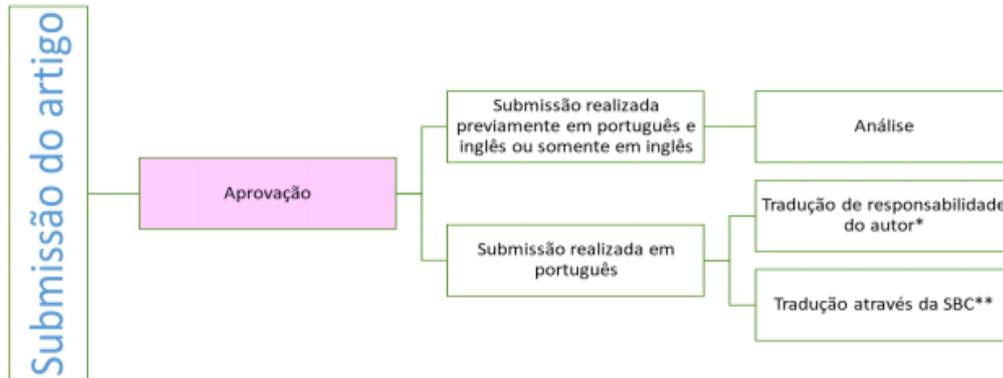
- Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) devem ser respeitados.
- Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com *Committee on Publication Ethics (COPE)*. Verifique as documentações e definições específicas para ensaios clínicos para mais informações.

EDITORIAL, CARTA AO EDITOR E MINIEDITORIAL:

- 1- Cadastro on-line do autor no sistema de submissão:** Informações cadastrais, número de ORCID, informações sobre o uso *preprint* (se utilizado).
ORCID: O ORCID (Open Researcher and Contributor ID) é um identificador digital único, gratuito e persistente, que distingue um acadêmico/pesquisador de outro e resolve o problema da ambiguidade e semelhança de nomes de autores e indivíduos, substituindo as variações de nome por um único código numérico. Para cadastrar o seu ORCID ID, acesse: <https://orcid.org/register>.
- 2- Direitos Autorais:** Formulário preenchido e assinado por todos os coautores autorizando a transferência de direitos autorais. Acesse: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/formularios_para_publicacao.asp.

Documentações e definições específicas para ensaios clínicos (pesquisa clínica)

Definição: O *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para



*Tradução de responsabilidade do autor

- 1- O autor que submeteu somente em português deve informar via e-mail, revista@cardiol.br, em até 5 dias úteis, se realizará a tradução através da revista ou individualmente.
- 2- O artigo traduzido deve ser enviado em até 30 dias corridos.
- 3- Orientamos a todos uma revisão profissional do inglês antes do envio, no caso de necessidades de ajustes, taxas adicionais (conforme quadro de valor de tradução) poderão ser cobradas ou o artigo retornado.

O não recebimento em 30 dias do artigo implica no cancelamento.

**Tradução pela SBC

- 1- O autor deve informar via e-mail, revista@cardiol.br, em até 5 dias corridos, se realizará a tradução através da revista ou individualmente.
- 2- Valores para tradução: os artigos são divididos em 3 grandes grupos para pagamento da tradução português/inglês:
- 3- O autor tem até 7 dias corridos para efetuar o pagamento através do site do *ecommerce* da SBC (<http://ecommerce.cardiol.br/>).
- 4- Após diagramado, uma prova final será enviada ao autor, que terá 5 dias para realizar correções mínimas. No caso de uma não resposta, esta será considerada a versão final.

Valor de tradução:	
GRUPO 1	R\$1.491,00
GRUPO 2	R\$516,00
GRUPO 3	R\$344,00

Observação: As diretrizes possuem normas próprias e valores diferenciados. Entre em contato por meio do e-mail revista@cardiol.br para mais detalhes.

O não recebimento do pagamento em 7 dias implica no cancelamento.

Análise

- Todas as contribuições científicas seguem a seguinte ordem de análise:
Secretaria Editorial → Editor-Chefe → Editores Associados e Membros do Conselho Editorial
- As comunicações serão realizadas **apenas** por mensagem via sistema e *e-mail*.
- Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas.
- Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo. As sugestões de modificação dos revisores serão encaminhadas ao autor principal, se os editores julgarem necessário. Caso contrário, os editores poderão tomar a decisão final neste momento.
- Avaliação pelos Pares (*peer review*): todos os trabalhos enviados a Revista ABC Cardiol serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (*peer review*), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/revisores.asp>).
- Em caso de discrepâncias entre as análises dos revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.
- Os trabalhos são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário.
- Quando o assunto do artigo assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.
- Todos os artigos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada ("fast-track") devem ser indicados na carta de apresentação.
- Os autores têm o prazo de **30 dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores caso a revisão solicitada seja classificada como "Pequena Revisão". Caso a revisão seja classificada como "Ampla Revisão", o autor terá 40 dias para promover as alterações.** O não cumprimento desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.
- Sendo aceitos para revisão, os **pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de mais 30 dias.**

Aprovação

- 1- Após aprovação, será necessária a entrega do artigo na versão do segundo idioma.
Consulte o item Tradução para informações e prazos para a entrega do segundo idioma.

Os prazos para a entrega da tradução serão rigorosamente verificados. O não cumprimento implica no cancelamento. A aceitação será baseada na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

- 2- As versões finais diagramadas (português e inglês) serão enviadas para o autor, que deverá retornar em 5 dias com alterações ortográficas mínimas. Caso o autor não responda em 5 dias, estas serão consideradas as versões finais para publicação.

Publicação

Após a aprovação do autor, as versões são encaminhadas para indexação, quando é gerado o DOI e as versões em XML para indexação nos principais indexadores. O artigo será alocado em um volume e número, disponibilizado eletronicamente no site da revista (versão PDF e Desktop), e também nas versões smatphone e tablet.

ANEXO 2

Normas da revista Archives of Endocrinology and Metabolism


 Official Journal of the
Brazilian Society of
Endocrinology and Metabolism
ISSN 2359-4292



Archives of Endocrinology and Metabolism

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

About AE&M

- [The Journal](#)
- [Editorial Council](#)
- [Instructions for authors](#)
- [Contact](#)
- [Article Submission Login](#)
- [Article Reviewing Login](#)

Sobre o ABEM

- [A Revista](#)
- [Edições em PDF](#)
- [Conselho Editorial](#)
- [Revisores](#)
- [Contato](#)

Submissão de Artigos

- [Submissão Online](#)
- [Instruções para autores](#)

Home
Ahead of Print
Recent Issues
Supplements
Issues on Scielo
Assine
CompreSearch

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Informações gerais

Estas instruções devem ser seguidas cuidadosamente a fim de se evitar atrasos no processamento do seu manuscrito.

Os manuscritos devem ser submetidos para a publicação apenas nos AE&M, e não podem ter sido publicados ou estar em análise para publicação de forma substancial em nenhum outro periódico, profissional ou leigo.

Os manuscritos devem ser submetidos em inglês. Recomenda-se que eles sejam profissionalmente revistos por um serviço de editoração científica, e para este serviço, sugerimos as seguintes empresas: **Voxmed Medical Communications, American Journal Experts** ou **PaperCheck**. Os manuscritos que forem aprovados no processo de revisão por pares e forem recomendados para publicação, serão aceitos e publicados apenas depois do envio do certificado de revisão profissional da língua inglesa. Em circunstâncias extraordinárias, o Conselho Editorial pode abrir mão da apresentação deste certificado.

Todas as submissões são avaliadas em profundidade pelos editores científicos. Os artigos que não estiverem em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores sem uma revisão detalhada, normalmente em três a cinco dias. Os

Journal Experts ou **PaperCheck**. Os manuscritos que forem aprovados no processo de revisão por pares e forem recomendados para publicação, serão aceitos e publicados apenas depois do envio do certificado de revisão profissional da língua inglesa. Em circunstâncias extraordinárias, o Conselho Editorial pode abrir mão da apresentação deste certificado.

Todas as submissões são avaliadas em profundidade pelos editores científicos. Os artigos que não estiverem em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores sem uma revisão detalhada, normalmente em três a cinco dias. Os manuscritos que estiverem em conformidade serão enviados aos revisores (geralmente dois).

Categorias de artigos

Os relatos originais de pesquisa podem ser submetidos aos AE&M como Artigos Originais ou Comunicações Breves. As outras categorias de artigos estão descritas abaixo. Todos os manuscritos devem obedecer ao número máximo de palavras determinado para o texto principal de acordo com as definições abaixo; o número de palavras não inclui o resumo, as referências e as figuras/tabelas e suas legendas. O número de palavras deve ser apresentado na página de título, junto com o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de manuscritos e está descrito em detalhes na seção "Preparação dos manuscritos".

Artigos originais

O Artigo Original é um relato científico dos resultados de pesquisas originais que não foram publicadas ou enviadas para publicação em outros periódicos (impresso ou eletrônico). O Artigo Original representa um trabalho clínico ou laboratorial substancial. Em geral, Artigos Originais não devem exceder 3600 palavras no texto principal, e não devem ter mais de seis figuras ou tabelas e mais de 35 referências.

Conselho Editorial

- [Revisores](#)
- [Contato](#)

Submissão de Artigos

- [Submissão Online](#)
- [Instruções para autores](#)
- [Submeta seu artigo](#)

Reviewers

- [Revisão de Artigos](#)

Sponsors



Scientific Electronic Library Online





Artigos de revisão

Os *AE&M* publicam Artigos de Revisão que mostrem uma visão equilibrada de assuntos correntes no campo da endocrinologia clínica. Todas as revisões são feitas mediante convite e passam por revisão por pares. Os artigos desta categoria são requisitados pelos editores a autores que tenham experiência comprovada no campo. Autores que queiram submeter revisões não requisitadas devem entrar em contato com os editores com antecedência para determinar se o tópico proposto é de interesse corrente e potencial para este periódico.

Os artigos de revisão não devem ter mais do que 4000 palavras no texto principal, mais de quatro figuras e tabelas e mais de 60 referências. O autor deve mencionar a fonte e/ou pedir autorização para o uso de figuras ou tabelas que já tenham sido publicadas.

Declarações de Consenso

As Declarações de Consenso relacionadas a padrões e práticas de saúde endocrinológica e metabólica devem ser enviadas por sociedades profissionais, forças-tarefas e outros consórcios. Estas declarações serão submetidas à revisão por pares, devem ser passíveis de modificação em resposta a críticas e serão publicadas apenas se estiverem de acordo com os padrões editoriais deste periódico. As Declarações de Consenso devem tipicamente conter até 3600 palavras no texto principal, devem incluir não mais de seis figuras e tabelas e não mais de 60 referências.

Comunicação Breve

A Comunicação Breve consiste de dados novos de importância suficiente para serem imediatamente publicados. A Comunicação Breve é uma descrição sucinta de um estudo objetivo com resultados importantes e claros que sejam confirmatórios ou negativos. A

Comunicação Breve

A Comunicação Breve consiste de dados novos de importância suficiente para serem imediatamente publicados. A Comunicação Breve é uma descrição sucinta de um estudo objetivo com resultados importantes e claros que sejam confirmatórios ou negativos. A brevidade e a clareza aumentam a chance de aceitação deste tipo de manuscrito. A Comunicação Breve deve ter no máximo 1500 palavras no texto principal e até 20 referências, com não mais de duas ilustrações (tabelas ou figuras, ou uma de cada).

Relato de caso

Um Relato de Caso é uma comunicação breve que apresenta um ou vários casos de significância clínica ou científica. Estes relatos devem ser concisos e objetivos, e devem ter como foco a questão a ser discutida. Eles devem abordar a observação de pacientes ou famílias, trazendo conhecimento substancial sobre a etiologia, patogênese e delineamento da história natural ou manejo da condição descrita. Os Relatos de Caso devem ter 2000 palavras ou menos, com não mais de quatro figuras e tabelas e não mais de 30 referências.

Ressaltamos que somente serão considerados para publicação relatos de casos que tragam uma grande contribuição básica translacional ou clínica, de preferência acompanhados de revisão literatura.

Cartas ao Editor

As Cartas ao Editor podem ser submetidas em resposta a artigos que foram publicados no periódico. As Cartas devem ser comentários curtos relacionados a pontos específicos de concordância ou discordância com os artigos publicados. As Cartas não

Cartas ao Editor

As Cartas ao Editor podem ser submetidas em resposta a artigos que foram publicados no periódico. As Cartas devem ser comentários curtos relacionados a pontos específicos de concordância ou discordância com os artigos publicados. As Cartas não devem ser usadas para apresentação de dados originais que não tenham relação com o artigo publicado. As Cartas não devem ter mais de 500 palavras e cinco referências completas. Elas também não devem incluir figuras ou tabelas.

Preparação do manuscrito

Formato Geral.

Todos os manuscritos devem ser apresentados com o texto em uma única coluna, de acordo com as diretrizes abaixo:

O manuscrito deve estar em formato de MS-Word.

Todo o texto deve ser apresentado em espaço duplo com margens de 2 cm em ambos os lados e fonte Times Roman ou Arial tamanho 11.

Todas as linhas devem ser numeradas ao longo de todo o manuscrito e o documento inteiro deve ter suas páginas numeradas.

Todas as tabelas e figuras devem ter título e devem ser colocadas depois do texto.

Os artigos devem estar completos, incluindo uma página de título, resumo, figuras e tabelas.

Os artigos que não tenham todo estes componentes serão colocados em espera até que o manuscrito seja completado.

Todas as submissões devem incluir:

Todas as submissões devem incluir:

Uma carta de apresentação requerendo a avaliação do manuscrito para publicação nos A&E&M e quaisquer outras informações relevantes sobre o artigo.

Em outro ponto do formulário de submissão, os autores podem sugerir até três revisores específicos e/ou requerer a exclusão de até três outros.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título
2. Resumo estruturado (ou sumário, para os relatos de caso)
3. Texto principal
4. Tabelas e Figuras, citadas no texto principal em ordem numérica
5. Agradecimentos
6. Declaração sobre financiamento, conflito de interesses ou quaisquer bolsas relacionadas com o artigo
7. Lista de referências

Página de título

A página de título deve conter as seguintes informações:

Página de título

A página de título deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo (declaração concisa do conteúdo principal do artigo).
2. Nomes completos de todos os coautores, com seus departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço de correspondência, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado com não mais de 40 caracteres para os cabeçalhos das páginas.
5. Até cinco palavras-chave ou frases adequadas para o uso em um índice. (recomendamos o uso de termos MeSH).
6. Número de palavras - excluindo a página de título, o resumo, as referências e as figuras/tabelas e suas legendas.
7. Tipo de artigo.

Resumos estruturados

Todos os Artigos Originais, Comunicações Breves, Revisões e Relatos de Caso devem ser enviados com resumos estruturados de não mais que 250 palavras. O resumo deve ser independente e claro sem necessidade de referência ao texto, e deve ser escrito para o típico leitor do periódico. O resumo deve incluir quatro seções que mostrem as divisões do texto principal. Todas as informações que estejam no resumo devem aparecer no manuscrito. Devem ser usadas frases completas em todas as seções o resumo.

Introdução

O artigo deve começar com uma breve introdução que coloque o estudo em perspectiva histórica e que explique seu objetivo e sua importância.

Materiais e Métodos

Os Materiais e Métodos devem ser descritos e referenciados em detalhe suficiente para que outros pesquisadores possam repetir o estudo. Devem ser apresentados os fornecedores de hormônios, produtos químicos, reagentes e equipamentos. Para métodos modificados, apenas as modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar, de forma breve, os dados experimentais em texto, tabelas e /ou figuras. Veja abaixo os detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras.

A Discussão deve ter como foco a interpretação e significância dos achados, com comentários objetivos e concisos que descrevam a relação destes achados com outros estudos na área. A Discussão não deve repetir os Resultados.

Autoria

Os AE&M seguem as diretrizes de autoria e contribuição definidas pelo International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org). Permite-se a autoria conjunta irrestrita e um máximo de dois autores para correspondência.

Autoria

Os AE&M seguem as diretrizes de autoria e contribuição definidas pelo International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org). Permite-se a autoria conjunta irrestrita e um máximo de dois autores para correspondência.

Os requerimentos uniformes para manuscritos submetidos a periódicos médicos declara que o crédito pelo autoria deve se basear apenas em contribuições substanciais:

1. à concepção e desenho ou a análise e interpretação dos dados.
2. à composição do artigo ou sua revisão crítica com relação ao conteúdo intelectual relevante.
3. à aprovação final da versão a ser publicada.

Todas estas condições devem ser respeitadas. O autor para correspondência é responsável por garantir que todos aqueles que contribuíram adequadamente sejam listados como autores, e que todos os autores tenham concordado com o conteúdo do manuscrito e sua submissão aos AE&M.

Conflitos de interesse

Deve ser incluída, no documento principal, uma declaração de conflito de interesse para todos os autores, colocada logo após o texto, na seção Agradecimentos. Se os autores não tiverem conflitos de interesse relevantes a serem declarados, isto também deve ser indicado na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

Agradecimentos

A seção de agradecimentos deve incluir os nomes de todas as pessoas que contribuíram para o estudo mas não atenderam aos requerimentos necessários para a autoria. O autor para correspondência é responsável por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos que ela foi incluída. Ele(a) também é responsável por fornecer a elas uma descrição da contribuição, de forma que estas pessoas saibam a atividade pela qual foram consideradas responsáveis. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso do seu nome. Estas informações são de responsabilidade do autor para correspondência.

Referências

As referências à literatura devem ser citadas em ordem numérica (entre parênteses) no texto, e devem ser listadas na mesma ordem numérica ao final do manuscrito, em uma ou mais página separadas. O autor é responsável pela exatidão das referências. O número de referências a serem citadas é limitado para cada categoria de artigo e está indicado acima.

Tabelas

As tabelas devem ser enviadas no mesmo formato do artigo (Word) e não em outro formato. Nota: não podemos aceitar tabelas em Excel no manuscrito. As tabelas devem ser autoexplicativas e os dados que contêm não devem ser duplicados no texto ou nas figuras. As tabelas devem ser construídas da forma mais simples possível e devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Pode-se apresentar uma descrição das condições experimentais junto com as notas no rodapé da tabela. As tabelas não podem simplesmente duplicar o texto ou as figuras.

Figuras e legendas

Todas as figuras devem ser numeradas. Tamanho da figura: O autor é responsável por fornecer imagens de tamanho adequado e cortadas corretamente, e com espaço adequado entre elas. Figuras coloridas serão reproduzidas em cores na edição online sem custo adicional. Os autores devem pagar a reprodução de figuras coloridas na edição impressa (o editor vai fornecer o orçamento no momento do aceite do manuscrito).

Fotografias

Os AE&M prefere publicar fotos de pacientes sem máscara. Recomendamos a todos os autores interessados que trabalhem com as famílias antes da submissão e abordem o assunto da permissão para revisão e possível publicação de imagens de pacientes. Se seu artigo contém QUALQUER imagem identificável de paciente ou outra informação de saúde confidencial, É OBRIGATÓRIA a permissão do paciente (ou do seu responsável ou representante legal) por escrito antes que o material específico circule entre os editores, revisores e funcionários para a possível publicação nos AE&M. Se for necessário identificar algum paciente, recomenda-se o uso de números (por exemplo, Paciente 1), ao invés de qualquer outro tipo de indicação, como iniciais.

Unidades de medida

Os resultados devem ser expressos em unidades métricas. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e o horário, em relógio de 24 horas (por exemplo, 08:00h, 15:00 h).

Padronização das abreviaturas

Padronização das abreviaturas

Todas as abreviaturas devem ser imediatamente definidas depois de apresentadas pela primeira vez no texto.

Sujeitos de pesquisa experimental

Para serem consideradas para publicação, todas as investigações clínicas descritas nos manuscritos devem ser conduzidas de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinki, e devem ter sido formalmente aprovadas pelo comitê institucional de revisão ou seu equivalente.

A população estudada deve ser descrita em detalhes.

Os sujeitos devem ser identificados apenas com números ou letras, não por iniciais ou nomes. As fotografias dos rostos de pacientes devem ser incluídas apenas se forem significativas em termos científicos. Para o uso de fotografias, os autores devem apresentar o consentimento dos pacientes por escrito. Para mais detalhes, veja as Diretrizes Éticas.

Os sujeitos de pesquisa devem ser informados sobre os potenciais conflitos de interesse relacionados ao estudo e a descrição de que isso foi feito deve estar apresentada no manuscrito.

Experimentos com animais

Deve ser incluída no manuscrito uma declaração confirmando que todos os experimentos com animais descritos foram conduzidos de acordo com os padrões aceitos de bem-estar animal, como descritos nas Diretrizes Éticas.

Descrições em genética molecular

Use a terminologia padrão para variantes, apresentando os números rs para todas as variantes relatadas. Estes podem ser facilmente determinados para novas variantes descobertas no estudo. Onde forem fornecidos números rs, os detalhes do ensaio (sequência de primers, condições de PCR, etc.) devem ser apresentados de forma concisa.

Os pedigrees devem ser determinados de acordo com padrões publicados (Veja Bennett et al. *J Genet Counsel* (2008) 17:424-433 - DOI 10.1007/s10897-008-9169-9).

Nomenclaturas

Use a notação genética e os símbolos aprovados pelo HUGO Gene

Nomenclature Committee (HGNC) - (<http://www.genenames.org/>) para os genes.

Para a nomenclatura de mutações, use as diretrizes sugeridas pela Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Forneça informações e uma discussão sobre derivações do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). o cálculo do HWE pode ajudar a mostrar erros de genotipagem e o impacto em métodos analíticos downstream que considerem o HWE.

Ofereça frequências genotípicas assim com a frequência alélica. Também é desejável que as frequências dos haplótipos sejam fornecidas

Sempre que possível, os medicamentos devem ser indicados pelo seu nome genérico. Quando o nome comercial for usado, ele deve se iniciar com letra maiúscula.

Para a nomenclatura de mutações, use as diretrizes sugeridas pela Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Forneça informações e uma discussão sobre derivações do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). o cálculo do HWE pode ajudar a mostrar erros de genotipagem e o impacto em métodos analíticos downstream que considerem o HWE.

Ofereça frequências genotípicas assim com a frequência alélica. Também é desejável que as frequências dos haplótipos sejam fornecidas

Sempre que possível, os medicamentos devem ser indicados pelo seu nome genérico. Quando o nome comercial for usado, ele deve se iniciar com letra maiúscula.

As abreviaturas devem ser usadas apenas quando estritamente necessário e explicadas na primeira vez em que forem apresentadas no texto.

Os artigos devem ser escritos em inglês claro e conciso.

Evite os jargões e neologismos. Não faremos grandes correções de gramática e ortografia, o que é responsabilidade do autor. Se o inglês não for a língua nativa dos autores, o artigo deve ser revisado por um revisor nativo de língua inglesa.

Para não nativos de língua inglesa e autores internacionais que necessitem de assistência na escrita do manuscrito antes da submissão, sugerimos os serviços da **Voxmed Medical Communications**, **American Journal Experts** ou **PaperCheck**.

ANEXO 3

**Comprovante de aceitação para publicação do artigo de revisão de literatura na
revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia**

ScholarOne Manuscripts™ Rayne Amorim ▾ English (US) ▾ Instructions & Forms Help Log Out

 Arquivos Brasileiros de Cardiologia

[Home](#) [Author](#)

Author Dashboard

Author Dashboard

2 Manuscripts with Decisions >

[Start New Submission](#) >

[Legacy Instructions](#) >

[5 Most Recent E-mails](#) >

Manuscripts with Decisions

ACTION	STATUS	ID	TITLE	SUBMITTED	DECISIONED
	ADM: Brasileiros de Cardiologia, Arquivos	ABC-2018-0186.R1	Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação View Submission	19-Dec-2018	13-Feb-2019
	<ul style="list-style-type: none"> • Accept (13-Feb-2019) view decision letter				
a revision has been submitted (ABC-2018-0186.R1)	ADM: Brasileiros de Cardiologia, Arquivos	ABC-2018-0186	Doença renal do diabetes: cross-linking entre hiperglicemia, desequilíbrio redox e inflamação View Submission	29-Aug-2018	14-Nov-2018
	<ul style="list-style-type: none"> • Major Revision (14-Nov-2018) • a revision has been submitted view decision letter				

ANEXO 4**Parecer do comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Alagoas**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DOENÇA RENAL CRÔNICA EM OBESOS DIABÉTICOS: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

Pesquisador: Juliana Célia de Farias Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58098016.7.0000.5013

Instituição Proponente: Faculdade de Nutrição - UFAL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.753.503