
MICRORNA NA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DO DIABETES: UM CAMINHO PARA TRATAMENTOS MAIS EFICIENTES

MICRORNA IN EARLY IDENTIFICATION OF DIABETES: A PATH TO MORE EFFICIENT TREATMENTS

Yasmim Jahring Mulinari¹

Fabiana Passamani²

RESUMO: O diabetes mellitus se apresenta como uma doença metabólica crônica que vem possuindo aumento significativo durante os últimos anos. O diagnóstico precoce dessa doença ainda é um grande desafio, visto que, diversos pacientes só descobrem a doença em estágios já avançados, quando as complicações já estão presentes. Os métodos tradicionais de diagnóstico, como a glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada, possuem limitações quanto à sensibilidade e a detecção precoce da doença. Essa revisão de literatura, tem como objetivo realizar investigação dos microRNAs que possam contribuir para identificar precocemente o diabetes mellitus. A pesquisa aborda os microRNAs, analisando a sua atuação nos processos iniciais da doença e sua utilização como ferramenta diagnóstica, reunindo as informações que mostrem o potencial destes marcadores em identificar precocemente alterações metabólicas antes de surgirem os sintomas, possibilitando o início precoce do tratamento. Os resultados obtidos auxiliaram no desenvolvimento de abordagens mais personalizadas e eficientes, promovendo uma melhor qualidade de vida aos pacientes e diminuindo complicações associadas ao diabetes mellitus.

Palavras-chave: Resistência à insulina; Células beta; MicroRNAs circulantes; Medicina personalizada; Detecção metabólica.

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that has seen a significant increase in recent years. Early diagnosis remains a major challenge, as many patients only discover the disease in advanced stages, when complications are already present. Traditional diagnostic methods, such as fasting blood glucose, oral glucose tolerance test, and glycosylated hemoglobin, have limitations in terms of sensitivity and early detection of the disease. This literature review aims to investigate microRNAs that may contribute to the early identification of diabetes mellitus. The research addresses microRNAs, analyzing their role in the initial processes of the disease and their use as a diagnostic tool, gathering information that shows the potential of these markers in identifying metabolic changes early on, before symptoms appear, enabling early treatment. The results obtained helped in the development of more personalized and efficient approaches, promoting a better quality of life for patients and reducing complications associated with diabetes mellitus.

Keywords: Insulin resistance; Beta cells; Circulating microRNAs; Personalized medicine; Metabolic sensing.

¹Centro Universitário Salesiano (Unisaes), Vitória/ES, Brasil. yasmim.mulinari@souunisaes.com.br

²Centro Universitário Salesiano (Unisaes), Vitória/ES, Brasil. yasmim.mulinari@souunisaes.com.br

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus se apresenta como uma preocupação global devido ao relevante crescimento ao longo dos anos. Em 2015, cerca de 415 milhões de pessoas entre 20 a 79 anos já tinham diagnóstico confirmado para a doença, com estimativa que esse número aumentasse para 642 milhões em 2040.(Muzy *et al.*, 2021). Entre as formas apresentadas, o diabetes mellitus tipo 02 se destaca por sua prevalência em 90% dos casos. A condição é apresentada quando o organismo produz uma resistência à insulina combinado com a disfunção progressiva das células beta do pâncreas dos quais não produz a quantidade adequada do referido hormônio. Fatores relacionados como o aumento do sedentarismo, obesidade e o envelhecimento da população são determinantes para o crescimento da incidência e prevalência da diabetes mellitus tipo 02 (Vasu *et al.*, 2019).

A elevação da glicemia possui um dos maiores índices relacionados a fatores de risco para a mortalidade de forma prematura, sendo superado apenas pela hipertensão e pelo tabagismo. Apesar de apresentar grande relevância, muitos países e sistemas de saúde pública não reconhecem com plenitude a importância do diabetes e suas complicações. (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020). O diagnóstico de forma precoce do diabetes mellitus ainda apresenta um grande desafio, uma vez que diversos pacientes só apresentam sintomas em estágios tardios e mais avançados da doença. Embora os métodos de diagnóstico apresentem um bom desempenho na ligação com a diabetes, eles não são capazes de indicar morte ou estresse das células beta do pâncreas de forma precoce (Scherer; Daniel, 2020).

Nos últimos anos, houve um aumento no interesse em estudar os microRNAs como biomarcadores, com potencial para serem utilizados no contexto da diabetes mellitus. Essas moléculas de RNA não codificante regulam a expressão dos genes e se encontram diretamente conectadas em diversos processos biológicos, como a manutenção do equilíbrio da glicose, a função das células beta do pâncreas e a sensibilidade à insulina. Apresenta uma estabilidade que pode ser identificada em fluidos corporais, como urina e sangue, possibilitando uma análise não invasiva e reutilizável. A capacidade de monitorar essas mudanças pode ajudar a prevenir precocemente distúrbios metabólicos que precedem o desenvolvimento da diabetes, fazendo com que os microRNAs sejam uma ferramenta diagnóstica e prognóstica da doença com grande potencial (Padilla-Martinez *et al.*, 2021).

A partir disso, essa revisão de literatura possui como objetivo realizar a avaliação dos microRNAs que apresentam o maior potencial diagnóstico para o diabetes mellitus, buscando assim identificar os mecanismo fisiopatológicos associados a sua expressão e realizar uma avaliação sobre sua vantagem e limitações sobre os métodos diagnósticos convencionais. Pretendendo assim, contribuir para o fortalecimento das evidências científicas sobre o uso dos microRNAs como biomarcadores promissores no manejo e detecção clínico da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), O diabetes mellitus é definido como um distúrbio metabólico que é caracterizado pelo níveis

elevados da glicose no sangue que podem surgir devido a uma deficiência na produção e ação da insulina ou até mesmo pela combinação desses fatores. A propagação dessa doença atingiu de maneira epidêmica diversas partes do mundo, sendo afetado aproximadamente 425 milhões de pessoas no mundo. O excesso de glicemia no sangue, conhecido como hiperglicemia persistente, tem associação com o desenvolvimento dessas complicações crônicas, sejam elas microvasculares, problemas renais, oculares e neuropatias quanto macrovasculares que podem originar doenças cardiovasculares graves. Essa condição aumenta significativamente a qualidade de vida dos pacientes e contribui para o aumento da mortalidade.

O diabetes mellitus é classificado com base na sua etiologia, sendo levado em consideração o mecanismo que dá origem à doença. É apresentada uma classificação detalhada, que inclui diversas formas clínicas, sendo o diabetes mellitus tipo 01, com origem autoimune ou, em alguns casos, idiopática, que tem como característica principal a destruição das células beta pancreáticas que são responsáveis pela produção da insulina. O diabetes mellitus tipo 02, que se potencializa pela perda constante da capacidade secretora de insulina, quando associada a uma resistência das células com a ação desse hormônio, o que dificulta o controle glicêmico. Além disso, existe o diabetes mellitus gestacional, que se manifesta durante o período de gestação e é caracterizado pela intolerância à glicose de forma temporária, mas que pode ter implicações significativas tanto para a mãe quanto para o filho (Ahmad, 2022).

2.1.1 Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1, em sua grande maioria apresenta um processo autoimune que destrói as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. A falta desse hormônio impossibilita o bom funcionamento do metabolismo da glicose, fazendo necessário o uso regular de insulina para prevenir complicações mais graves, como a cetoacidose, coma, alterações vasculares e óbito. A presença de autoanticorpos circulantes no sangue periférico durante todo esse processo é um marcador comum desse processo autoimune. O diagnóstico da doença, é mais frequente em crianças, adolescentes e jovens adultos, que apresentam a sinais clínicos relacionados à hiperglicemia (aumento da quantidade normal da glicose no sangue), poliúria (eliminação excessiva da urina), polidipsia (sede intensa), polifagia (fome exagerada), noctúria (necessidade de urina durante a noite) e perda de peso (BRASIL, 2020).

2.1.2 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2, é apresentado como uma condição crônica que é caracterizada principalmente pela resistência à insulina. Nesse sentido, o corpo passa a não utilizar da maneira correta a insulina, o que faz com que os níveis de glicose no sangue se elevem, tanto logo após as refeições quanto em períodos de jejum. De início, o pâncreas tenta realizar a compensação dessa resistência à insulina produzindo mais insulina, mas com o decorrer do tempo as células beta do pâncreas, acabam perdendo a capacidade de produzir a insulina na quantidade adequada. Isso acaba causando uma piora na hiperglicemia, ou seja, o aumento desse nível de glicose no sangue pode resultar em inúmeras complicações para a saúde se não for controlado corretamente. Embora o DM2 seja mais comum em

adultos mais velhos, em função do envelhecimento e da diminuição da eficiência metabólica, a doença tem se tornado uma preocupação crescente entre as crianças e adolescentes (BRASIL, 2024).

A resistência da insulina ocorre como fator principal da diabetes mellitus tipo 02, representando um ponto principal da sua evolução, isso acontece quando os órgãos e tecidos-alvo da insulina como os tecidos adiposo, músculo esquelético e fígado desenvolvem uma resposta inadequada ao hormônio. Essa redução de sensibilidade compromete os processos fisiológicos fundamentais, entre elas a diminuição da produção hepática de glicose, a inibição da lipólise (redução da quebra de gordura e liberação de ácidos graxos no sangue), síntese do glicogênio (armazenamento de glicose nos músculos e fígado) e a captação de glicose pelas células. Como consequência desses fatores, ocorre a mudança de tolerância à glicose, favorecendo o início do desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 02 (Petersen;Shulman,2018).

Sendo assim, o diabetes mellitus é uma doença crônica que se apresenta em níveis elevados de glicose no sangue. Essa condição afeta diversos processos metabólicos essenciais, como o de carboidratos, lipídeos e proteínas, comprometendo o funcionamento de diversos órgãos-alvo, incluindo rins, olhos, nervos e coração. A longo prazo, o diabetes pode levar ao mau funcionamento desses órgãos e ao surgimento de sintomas como micção excessiva, fome aumentada, perda de peso, fadiga e problemas de visão, além de maior predisposição a infecções urinárias e outros distúrbios (Gross *et al.*, 2016).

2.1.3 Diabetes gestacional

O diabetes mellitus gestacional é uma condição que afeta o metabolismo das gestantes, resultando em intolerância à glicose devido à produção insuficiente de insulina. Durante a gravidez, o corpo da mulher passa por mudanças hormonais que podem prejudicar a ação da insulina, levando ao aumento da glicose no sangue. No Brasil, a prevalência de DMG varia entre 2,4% a 7,2% das gestantes, mas esse número pode chegar até 17,8% em algumas regiões do mundo, dependendo da população estudada e dos métodos diagnósticos utilizados. A condição aumenta o risco de complicações tanto para a mãe quanto para o bebê, além de representar um fator de risco para o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 (Reginatto *et al.*, 2016).

No período de gestação, o organismo da mulher passa por diversas adaptações fisiológicas, sendo uma dessas a resistência à insulina, um fator importante para o desenvolvimento do feto. Para suprir a demanda necessária, o organismo da gestante ajusta o metabolismo o que em alguns casos pode ter um favorecimento sobre o surgimento da diabetes mellitus gestacional. A placenta desempenha papel central nesse contexto, pois produz hormônios como o lactogênio placentário, o cortisol e a prolactina, que reduzem a sensibilidade dos tecidos à insulina. Isso mostra que o pâncreas precisa aumentar a secreção da insulina para manter a glicemia sob controle, e quando a compensação não é suficiente ocorre a elevação dos níveis da glicose no sangue, caracterizando o surgimento da doença. Isso mostra que, o equilíbrio entre os hormônios gestacionais e a resposta da insulina é fundamental para preservar a saúde tanto da mãe quanto do bebê (OPAS, 2016).

2.1.4 A relação entre as ilhotas pancreáticas e o desenvolvimento do diabetes

As ilhotas pancreáticas têm papel central na regulação da glicemia, atuando diretamente na produção de hormônios responsáveis pelo equilíbrio energético do organismo. Quando há falha nessas células, os níveis de glicose no sangue se desestabilizam, favorecendo o surgimento de complicações como doenças cardiovasculares, neuropatias, insuficiência renal, cegueira e acidentes vasculares cerebrais. A hiperglicemia, um dos principais sinais clínicos do diabetes, costuma ser identificada tardiamente, quando a função das células beta já está bastante comprometida. No tipo 1 da doença, a destruição autoimune das células atinge 80% antes mesmo do aparecimento dos sintomas, já no tipo 2, a manutenção inicial da glicemia dentro da normalidade esconde a realidade da doença, até que a capacidade funcional das ilhotas seja superada. O diabetes gestacional, a sobrecarga do metabolismo durante a gravidez pode afetar temporariamente o funcionamento das células beta, aumentando o risco de diabetes tipo 2 no futuro. A ausência de diagnóstico precoce em grande parte dos casos prejudica o tratamento e o controle da doença. Detectar alterações iniciais nas células beta poderia abrir caminho para intervenções capazes de retardar ou até evitar o desenvolvimento do diabetes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

2.2 DIAGNÓSTICOS: MÉTODOS CONVENCIONAIS

Os exames laboratoriais são fundamentais para identificar alterações nos níveis de glicose e para confirmar o diagnóstico de diabetes. Entre os testes mais utilizados, é destacado a medição da glicemia em jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e a dosagem da hemoglobina glicada (A1c). Cada um desses exames oferece informações importantes sobre o controle glicêmico do paciente, permitindo uma avaliação mais precisa do risco e da presença da doença (Rodacki *et al.*, 2025). Para garantir que esses resultados sejam confiáveis, o paciente deve estar em jejum de 8 a 12 horas antes da coleta, evitando que alimentos consumidos antes apresentem interferências nos resultados obtidos. Logo após a retirada do sangue, a amostra precisa ser colocada em tubos com fluoreto de sódio e EDTA; o fluoreto atua impedindo que as células continuem consumindo glicose fora do corpo, enquanto o EDTA evita a coagulação. Dessa forma, é possível manter os níveis de glicose praticamente inalterados por até dois dias em temperatura ambiente, mesmo que o processamento ou o transporte não ocorram instantaneamente. (Lippi *et al.*, 2018).

A hemoglobina glicada se incluiu como método diagnóstico para diabetes mellitus em 2009, ela se forma a partir da ligação da glicose com a hemoglobina das hemácias, um processo irreversível que reflete os níveis de glicose sanguínea ao longo do tempo. Dentre suas classificações, a HbA1c é a principal, sendo estabilizada pela ligação à valina da cadeia beta da hemoglobina. Esse exame permite avaliar a glicemia média dos últimos três meses, uma vez que a hemoglobina permanece no organismo por até 120 dias. Para garantir a precisão dos resultados, a coleta deve ser realizada em tubos com anticoagulante EDTA e, preferencialmente, em jejum. O teste é indicado pelo menos duas vezes ao ano para pacientes diabéticos e pode ser utilizado no rastreamento do pré-diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Outro exame importante na avaliação metabólica é o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), que tem como objetivo identificar a capacidade do organismo de metabolizar a glicose. Esse teste é realizado em etapas, começando pela coleta de uma amostra de sangue em jejum para medir a glicemia basal. Em seguida, o

paciente ingere uma solução contendo 75g de glicose dissolvida em água, e novas coletas são feitas em intervalos específicos – geralmente aos 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão – para monitorar a resposta glicêmica do organismo. O exame é particularmente útil para diagnosticar intolerância à glicose e diabetes, sendo considerado alterado quando os valores ultrapassam 140 mg/dL após duas horas da ingestão (Rodacki *et al.*, 2025).

Tabela 1: Valores de Referência dos Métodos Convencionais de Diagnóstico de Diabetes

Crítérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-----	-----	≥ 200
Glicemia de 1 hora no teste oral de tolerância a glicose(mg/dl)	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no teste oral de tolerância a glicose(mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 – 6,4	≥ 6,5

Fonte: Adaptado da sociedade brasileira de diabetes (2024).

2.2.1 limitações dos métodos convencionais

Os métodos convencionais de diagnóstico utilizados para a diabetes mellitus apresentam limitações que podem prejudicar a sua eficácia na detecção precoce da doença. A glicemia em jejum, exige um período de jejum e pode sofrer alterações por condições agudas. O teste oral de tolerância à glicose (TOTG), apesar de apresentar uma maior sensibilidade é um exame demorado e desconfortável para o paciente, sendo exigido uma preparação com ingestão controlada de carboidratos três dias antes. Já a HbA1c, mesmo apresentando monitoramento glicêmico, tem custo elevado e não considera as variações individuais no processo de glicação. Por isso, é relevante investigar outros métodos alternativos que são capazes de melhorar a identificação de forma precoce do diabetes mellitus, como os biomarcadores moleculares(SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2024).

2.3 BIOMARCADORES

Os biomarcadores de diagnóstico são ferramentas essenciais para a detecção e confirmação de diversas condições patológicas, atuando em conjunto com avaliações clínicas e ensaios laboratoriais. Em alguns casos, esses biomarcadores possibilitam diagnósticos mais eficientes e menos invasivos, uma vez que podem ser analisados em matrizes biológicas facilmente acessíveis, como sangue, urina e saliva, reduzindo a necessidade de procedimentos mais invasivos, como biópsias. Eles permitem, ainda, a avaliação tanto qualitativa quanto quantitativa de uma doença, sendo amplamente estudados dentro da metabolômica. Dessa forma, podem estabelecer correlações entre patologias e fatores ambientais, comportamentais e genéticos de um indivíduo. A escolha do biomarcador ideal deve ser orientada pela sua performance diagnóstica, o que garante a eficácia do seu uso clínico em diferentes contextos (Zamora-Abando *et al.*,2022).

O estudo de biomarcadores tem ganhado importância crescente na medicina, desempenhando um papel fundamental na melhoria do manejo clínico, especialmente no que diz respeito a doenças crônicas, como o diabetes mellitus. Os biomarcadores regulam a expressão desses genes e são diretamente conectados em diversos processos biológicos, como a manutenção do equilíbrio da glicose, a função das células beta do pâncreas e a sensibilidade à insulina. Apresentam uma estabilidade que pode ser identificada tanto na urina quanto no sangue, possibilitando uma análise não invasiva e reutilizável. Isso mostra uma capacidade de monitoramento dessas mudanças de maneira precoce, já que essas mudanças pode ajudar a prevenir distúrbios metabólicos que precedem o desenvolvimento da diabetes, fazendo com que os microRNAs sejam uma ferramenta diagnóstica e prognóstica da doença com grande potencial de relevância (Padilla-Martinez et al., 2021).

O estudo sobre os biomarcadores é fundamental para o manejo eficaz do diabetes mellitus principalmente devido à alta taxa de mortalidade e às complicações graves que são associadas à doença. A detecção precoce e o monitoramento contínuo dos pacientes são essenciais para prevenir complicações sérias, que se desenvolvem em doenças metabólicas e afetam diretamente a qualidade de vida. Com uma abordagem mais assertiva no diagnóstico e acompanhamento, é possível reduzir significativamente os impactos da doença (Silva, Rêgo, 2021).

Os microRNAs são pequenos ácidos nucleicos de RNA, que não codificam as proteínas, e realizam o papel de regulação da expressão dos genes, fazendo o controle sobre serem silenciados ou ativados. Dentro desse contexto, os miRNAs mostram-se como a classe de biomarcadores mais promissora, pois eles desempenham um papel fundamental na regulação de processos fisiológicos que são essenciais para o funcionamento celular e podem estar diretamente relacionados ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo as doenças metabólicas. A descoberta de microRNAs específicas para a diabetes oferece a possibilidade de avanços significativos, como o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados, adequados às necessidades individuais dos pacientes (Pogribny, 2018).

2.3.1 - Tecnologias emergentes: microRNAs e diagnóstico precoce do diabetes

As tecnologias emergentes que são capazes de realizar a detecção dos ácidos nucleicos circulantes que estão presentes no sangue tem apresentado resultados altamente sensíveis em relação aos níveis de expressão gênica com doenças específicas. Já em relação à diabetes, os microRNAs circulantes apresentam uma expressão que pode estar relacionada aos diferentes estágios da doença tornando assim, um forte candidato com potencial de aprimorar as práticas usadas no diagnóstico atual. Um ponto importante é que mesmo com a grande variabilidade dessas microRNAs no sangue, é sugerido que para realizar o diagnóstico ou monitoramento do diabetes principalmente em sua fase inicial ou no estado de pré-diabético pode ser não ser suficiente para garantir a precisão necessária. Acredita-se que essa análise de grupos específicos desses marcadores que são associados a processos inflamatórios, imunológicos e metabólicos sejam mais eficazes, assim a validação dessas assinatura moleculares que são compostas por microRNAs podem no futuro, transformar o diagnóstico precoce e o monitoramento do diabetes podendo oferecer para os profissionais de saúde ferramentas que sejam poderosas para intervir de forma mais eficiente e assertiva. (Vasu, et al., 2019).

Os microRNAs se destacam como biomarcadores promissores na medicina, especialmente para o contexto da diabetes mellitus. A principal vantagem desses biomarcadores é sua estabilidade no sangue, o que possibilita diagnósticos menos invasivos e mais práticos. Além disso, os miRNAs possuem uma alta especificidade para os tecidos afetados pela doença, o que permite uma avaliação mais precisa do seu impacto no organismo. Isso torna as miRNAs ferramentas poderosas não apenas para o diagnóstico precoce, mas também para o monitoramento contínuo da evolução da doença e a personalização do tratamento, ajudando a melhorar os resultados clínicos para os pacientes (Grieco, *et al.*, 2022).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura que tem como característica uma abordagem quali-qualitativa, também conhecida como abordagem mista, ela permite uma análise conjunta tanto de dados, quanto de significados subjetivos. A combinação desse método possibilita ampliar o entendimento do fenômeno estudado e fortalece os resultados obtidos, unindo a interpretação e objetividade (Machado, 2023).

A busca dos artigos científicos ocorreu nas bases de dados PubMed e Capes Periódicos, e para a pesquisa foram utilizados descritores oriundos dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/MeSH), combinado com o operador booleano “AND”, realizando a menção das seguintes palavras-chave: “MicroRNAs” AND “Diabetes mellitus”, “MicroRNAs” AND “Early diagnosis” e “MicroRNAs” AND “Biomarkers” AND “Diabetes mellitus”.

Foram priorizados artigos originais de natureza clínica, abrangendo estudos observacionais, transversais, coortes, caso-controle e ensaios clínicos que avaliaram o papel dos microRNAs como biomarcadores no contexto do diabetes mellitus, tais como sua aplicação com biomarcadores diagnósticos. Foram excluídos trabalhos realizados exclusivamente em modelos animais ou culturas celulares, revisões sem apresentação de dados clínicos, assim como estudos cujo foco estivesse em outras patologias sem relação com a diabetes mellitus. No critério de inclusão, foram selecionados os artigos com publicação entre 2015 e 2025, disponíveis em texto completo e que apresentassem pesquisas envolvendo o microRNAs como potencial na utilização do diagnóstico precoce do diabetes mellitus.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o critério determinados na metodologia, a busca pelos artigos foi realizada a partir de palavras-chave que possibilitaram a correlação entre o uso de microRNAs para o diagnóstico precoce do diabetes mellitus. Embora essa busca inicial pelos artigos tenha apresentado uma quantidade expressiva de publicações, a maior parte não se adequa ao objetivo proposto pelo projeto, diante disso, após aplicação do critério de inclusão aplicado, 15 artigos foram selecionados e apresentados na tabela 02.

Tabela 02- Artigos selecionados na plataforma PubMed e CAPES.

Título do artigo	Autores	Revista/jornal e ano	MicroRNA avaliado	Metodologia
<p>A profile of circulating miRNAs in plasma predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: CORDIOPREV study.</p> <p>Um perfil de MiRNAs circulantes no plasma prevê diabetes mellitus tipo 2 e pré-diabetes: estudo CORDIOPREV.</p>	<p>Rosa Jiménez-Lucena <i>et al.</i></p>	<p>Experimental & Molecular Medicine, 2018.</p>	<p>miR-150, miR-30a-5p, miR-15a e miR-375.</p>	<p>Trabalho realizado via método CORDIOPREV.</p> <p>Incluiu amostra de 462 pacientes com doença cardíaca coronária que não tinham Diabetes tipo 2.</p> <p>Realizaram acompanhamento por 60 meses.</p> <p>O RNA total foi isolado e realizado quantificação via método RT-PCR em tempo real via plataforma OpenArray.</p>
<p>Alteration of circulating platelet and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes mellitus: a stepwise hyperglycemic clamp study.</p> <p>Alteração de MicroRNAs circulantes relacionados a plaquetas e ao diabetes em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2: um estudo com clamp hiperglicêmico em etapas.</p>	<p>Ceren Eyileten <i>et al.</i></p>	<p>Cardiovascular Diabetology, 2022.</p>	<p>miR-106a-5p, miR-15b, miR-15a, miR-16-5p, miR-223, miR-129-2-3p, miR-92a-3p, miR-34a-5p e miR-126.</p>	<p>Estudo realizado com 14 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 02 em uso de Metformina, sem doença cardiovascular.</p> <p>Foram analisados microRNAs com associação de plaquetas e diabetes.</p> <p>Quantificação por qRT-PCR, realizada com análise de 7 dias após hipoglicemia,</p>
<p>Altered circulating microRNA profile in obese children indicates future risk of diabetes in adults.</p> <p>Alteração do perfil de MicroRNAs circulantes em crianças obesas indica risco futuro de diabetes em adultos.</p>	<p>Xianwei Cui <i>et al.</i></p>	<p>Metabolism Clinical and experimental, 2018.</p>	<p>miR-486, miR-146b e miR-15b.</p>	<p>Pacientes recrutados em dois hospitais de Nanjing, com critérios clínicos rigorosos.</p> <p>Análise estatística com ANOVA e teste t não pareado (P>0,05).</p> <p>Identificados miRNA circulantes associados à obesidade e ao T2D, validados por sequenciamento qRT-PCR.</p>
<p>Pathological hyperinsulinemia and hyperglycemia in the impaired glucose tolerance stage mediate endothelial dysfunction through miR-21, PTEN/AKT/eNOS, and MARK/ET-1 pathways.</p> <p>Hiperinsulinemia e hiperglicemia patológicas no estágio de tolerância à glicose prejudicada mediam disfunção endotelial através das vias miR-21, PTEN/AKT/eNOS e MARK/ET-1.</p>	<p>Ran Liu <i>et al.</i></p>	<p>Frontiers in Endocrinology, 2021.</p>	<p>miR-21</p>	<p>Estudo <i>in vitro</i> com células endoteliais glomerulares humanas, às células simulam condições de glicemia e insulinemia da fase IGT.</p> <p>Diferentes concentrações de insulina e glicose isoladas ou combinadas.</p> <p>Superexpressão e inibição de miR-21 via transfecção (mimics/inibidor), método qRT-PCR.</p>

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/jornal e ano	MicroRNA avaliado	Metodologia
<p>Plasma exosomal miR-122 regulates metformin efficacy via AMPK in type diabetes and hepatocellular carcinoma.</p> <p>miR-122 exosomal plasmático regula a eficácia da metformina via AMPK no diabetes tipo 2 e no carcinoma hepatocelular.</p>	<p>Hui Peng <i>et al.</i></p>	<p>Heliyon, 2022.</p>	<p>miR-122</p>	<p>Estudo analisado com 182 pacientes divididos em controles, T2DM e câncer de fígado, mais 943 pacientes de arquivo para analisar a resposta à metformina.</p> <p>Isolamento de partículas exossomos, que carregam miRNA. MiR-122 analisados por RNA-seq e qRT-PCR.</p> <p>Em células do fígado e de câncer hepático, o miR-122 foi bloqueado ou aumentado para avaliar efeitos em proteínas, transferência entre células e produção de glicose.</p>
<p>Circulating microRNAs as predictors of beta-cell function in youth-onset type 2 diabetes: the TODAY study.</p> <p>MicroRNAs circulantes como preditores da função das células beta no diabetes tipo 2 de início na juventude: o estudo TODAY.</p>	<p>Dakota Redling <i>et al.</i></p>	<p>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024.</p>	<p>miR-194-5p, miR-15b-5p, miR-let7g-5p e miR-431, miR-126-3p, miR-155-5p, miR-122-5p e miR-130b-3p</p>	<p>Estudo multicêntrico com 365 pacientes (10-15 anos) com diagnóstico DT2 de até 2 anos.</p> <p>Falha glicêmica definida por HbA1c $\geq 8\%$ por 6 meses ou não retirada de insulina.</p> <p>Avaliado função de células beta pelo índice de disposição oral de C-peptídeo em teste oral de tolerância à glicose.</p> <p>Analisados 17 miRNAs por método qRT-PCR durante 12 meses.</p>
<p>Two novel microRNA biomarkers related to beta-cell damage and their potential values for the early diagnosis of type 01 diabetes.</p> <p>Dois novos biomarcadores microRNA relacionados ao dano de células beta e seus valores potenciais para o diagnóstico precoce do diabetes tipo 01.</p>	<p>Li Liu <i>et al.</i></p>	<p>J Clin Endocrinol Metab, 2018.</p>	<p>miR-1225-5p e miR-320c</p>	<p>A descoberta do estudo analisou 6 amostras e 6 controles por microarranjos para selecionar candidatos.</p> <p>40 pacientes e 56 controles tiveram os miRNAs verificados por qRT-PCR, criando modelo diagnóstico.</p> <p>Modelo testado em 33 pacientes e 29 controles, avaliando desempenho por curva ROC.</p> <p>Camundongos e células beta foram utilizadas para mostrar que miRNAs indicam dano às células antes da hiperglicemia.</p>

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/jornal e ano	MicroRNA avaliado	Metodologia
<p>Association of circulating microRNAs with susceptible and newly diagnosed cases of type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Associação dos microRNAs circulantes com casos suscetíveis e recém diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2.</p>	<p>Syed Tasleem Raza <i>et al.</i></p>	<p>Advances in Biomaker Sciences and Technology, 2023.</p>	<p>miR-126, miR-486, miR-223 e miR-375</p>	<p>Estudo avaliou 95 pacientes divididos em 3 grupos: saudáveis, recém-diagnosticados com T2DM e com histórico familiar.</p> <p>Realizado isolamento de RNA do plasma e quantificado via qRT-PCR, utilizando miR-191-5p como controle interno.</p> <p>Diferenças entre miRNAs e HbA1c e glicemia em jejum foram analisados por testes estatísticos, considerando P <0,05 significativo.</p>
<p>Evaluation of circulating plasma miR-9, miR-29a, miR-192 and miR-375 as potential biomarkers prediabetes and type 2 diabetes in Nepal adult population</p> <p>Avaliação dos miR-9, miR-29a, miR-192 e miR-375 plasmáticos circulantes como potenciais biomarcadores para predição de pré-diabetes e diabetes tipo 2 na população nepalesa.</p>	<p>Daya Ram Pokharel <i>et al.</i></p>	<p>Non-coding RNA Research, 2024</p>	<p>miR-9, miR-29a, miR-192 e miR-375</p>	<p>Estudo analisou 46 nepaleses separados em grupos: controles saudáveis, pré-diabetes e diabetes tipo 2</p> <p>A variação dos microRNAs foi quantificado utilizando método RT-qPCR, como o gene RNU6B como referência de normalização.</p> <p>A análise de potencial desses biomarcadores foi realizada via análise de curva ROC.</p>
<p>MicroRNA biomarkers: target gene and pathways associated with type 2 diabetes.</p> <p>Biomarcadores microRNA: gene-alvo e vias associadas ao diabetes tipo 2.</p>	<p>Dorian Kariuki <i>et al.</i></p>	<p>Diabetes Research and Clinical Practice, 2023.</p>	<p>miR-144, miR-186, miR-203a, miR-205 e miR-206</p>	<p>Estudo utilizou amostras de sangue de 1.000 pacientes do grande ensaio clínico Diabetes Prevention Program (DPP).</p> <p>De início foram 58 miRNAs tiveram seus parâmetros medidos por um kit especial (Fireplex) e foram realizados testes confirmatórios via método por RT-PCR.</p> <p>Em seguida, foram selecionado os 5 principais miRNAs preditores de T2DM tiveram seus genes-alvo e funções biológicas identificados em banco de dados confiáveis (miRTarBase e KEGG).</p>

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/jornal e ano	MicroRNA avaliado	Metodologia
<p>Protein and MicroRNAs profile of plasma extracellular vesicles at onset of diabetes in middle aged male participants in the ELSA-Brasil study.</p> <p>Perfil de proteínas e microRNAs de vesículas extracelulares plasmáticas no início do diabetes em participantes masculinos de meia-idade no estudo ELSA-Brasil.</p>	<p>Laurean e N. Masi <i>et al.</i></p>	<p>Relatórios fisiológicos, 2021.</p>	<p>miR-141-3p, miR-324-5p, miR-376c-3p, miR-26b-5p e miR-374b-5p</p>	<p>Estudo analisou amostra de 62 homens meia-idade do ELSA Brasil, subdivididos em normoglicemia, intolerância à glicose e diabetes recém diagnosticada.</p> <p>Realizado o isolamento de vesículas extracelulares do plasma e avaliadas 185 miRNAs via método RT-PCR, mas a análise final selecionou as cinco de maior relevância para o diabetes.</p> <p>Ocorreu análise estatística envolvendo ANOVA e modelos de software R, identificando os genes-alvo e vias pelo KEGG.</p>
<p>Serum microRNA profiling and bioinformatics analysis of patients with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population.</p> <p>Perfil de microRNA sérico e análise de bioinformática de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uma população chinesa.</p>	<p>Ze-Min Yang <i>et al.</i></p>	<p>Molecular Medicini Reports, 2017.</p>	<p>miR-455-5p, miR-454-3p, miR-144-3p, miR-96-5p, miR-409-3p, miR-665 e miR-766-3p.</p>	<p>Estudo analisou em 10 pacientes chineses com T2DM e 5 controles perfil de microRNAs utilizando método RT-qPCR e bioinformática.</p> <p>Realizado análise para 372 miRNAs e somente 07 miRNAs identificados como diretamente expressos e associados a 97 genes ligados ao T2DM.</p>
<p>Circulating microRNAs predict glycemic improvement and response to a behavioral intervention.</p> <p>MicroRNAs circulantes preveem melhora glicêmica e resposta a uma intervenção comportamental.</p>	<p>Elena Flowers <i>et al.</i></p>	<p>Biomarker Research, 2021.</p>	<p>miR-17, miR-20b, miR-22, miR-92a, miR-93, miR-106b, miR-167d, miR-192, miR-197, miR-296, miR-342, miR-363, miR-374b e let-7c</p>	<p>Estudo análise secundária longitudinal de um ensaio clínico anterior (PRYSMS) com 82 adultos com pré-diabete, observando se os níveis de miRNAs demonstraram melhora na glicemia em jejum ao longo de 12 meses.</p> <p>Durante cinco momentos ocorreu a coleta dos dados clínicos incluindo circunferência de cintura, peso, glicemia e perfil lipídico. (linha de base 3,6,9 e 12 meses).</p> <p>O material do plasma foi armazenado a -80°C para realizar análise dos miRNAs no mesmo espaço de tempo.</p>

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/jornal e ano	MicroRNA avaliado	Metodologia
<p>Evaluation of miRNA-146a, miRNA-34a and pro-inflammatory cytokines as potential early indicators for type 01 diabetes mellitus.</p> <p>Avaliação de miRNA-146a, miRNA-34a e citocinas pró-inflamatórias como potenciais indicadores precoces do diabetes mellitus tipo 01.</p>	<p>Amal A. Mohamed <i>et al.</i></p>	<p>Non-coding RNA Research, 2024</p>	<p>miR-34a e miR-146</p>	<p>Estudo de caso-controle incluiu 177 pacientes com diabetes mellitus tipo 01 e 177 indivíduos saudáveis para controle.</p> <p>Amostra de sangue em jejum foi coletada para análise de glicemia, lipídios, citocinas inflamatórias e miRNAs.</p> <p>A quantificação de citocinas por método ELISA e miRNAs por RT-qPCR. Os resultados obtidos foram analisados no SPSS, considerando $p > 0,05$ como significativo.</p>
<p>MicroRNAs associated with the onset of diabetes in the diabetes prevention program (DPP).</p> <p>MicroRNAs associados ao aparecimento de diabetes no programa de prevenção ao diabetes (DPP).</p>	<p>Elena Flowers <i>et al.</i></p>	<p>Oxford University Press, 2022.</p>	<p>miR-144, miR-186, miR-203a, miR-205 e miR-206</p>	<p>Estudo de análise secundária do Diabetes Prevention Program (DPP) com 1.000 participantes, distribuídos entre placebo, metformina e intervenção em estilo de vida.</p> <p>Utilizando dados clínicos existentes a plasma armazenado para realizar a quantificação dos MiRNAs circulantes via RT-PCR e Fireplex Assay.</p> <p>A expressão foi combinada em um escore composto e analisado com modelos estatísticos para prever risco de diabetes. Modelo validado por validação cruzada e medidas de desempenho como AUROC.</p>

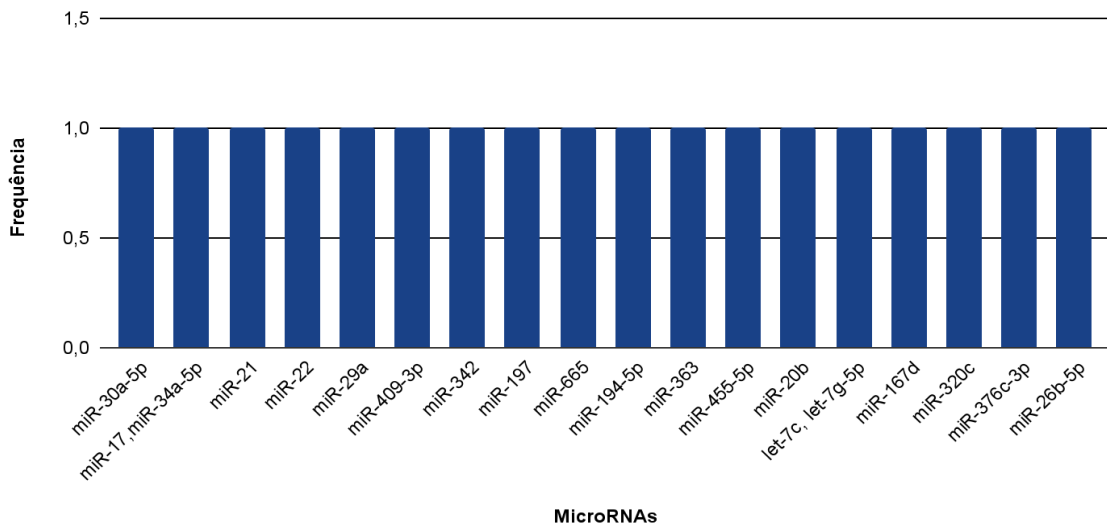
Fonte: Elaborado pelo autor(2025).

4.1 - ANÁLISE DE MICRO RNAS NOS ESTUDOS SELECIONADOS

Anterior a apresentação dos gráficos, é importante destacar o número significativo de microRNAs identificados nos estudos selecionados, totalizando um conjunto expressivo de moléculas com potencial para associação a diabetes mellitus. Sendo assim, a fim de organização e melhor visualização dos dados, foi necessário agrupá-los de maneiras diferentes: aqueles analisados somente uma vez (Gráfico 01 e 02) e aqueles identificados em dois ou mais estudos (Gráfico 03).

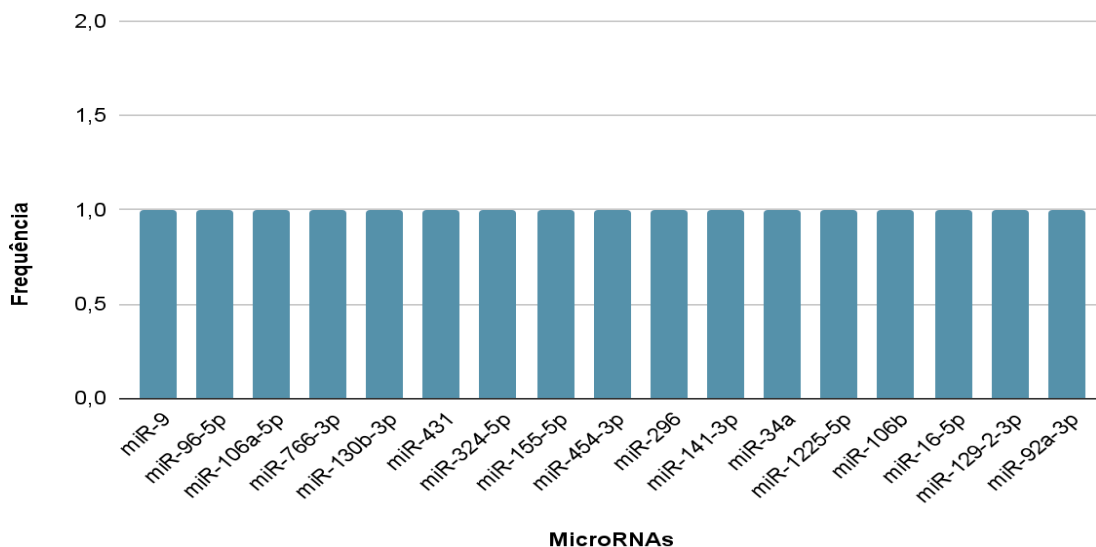
Essa separação foi organizada analisando a frequência de ocorrência observada nas publicações, possibilitando observar a diversidade dos microRNAs que são pontuados para análise quanto à recorrência que alguns deles apresentam no contexto de relevância para a doença.

Gráfico 01: MicroRNAs identificados apenas uma vez



Fonte:Elaborado pelo autor (2025).

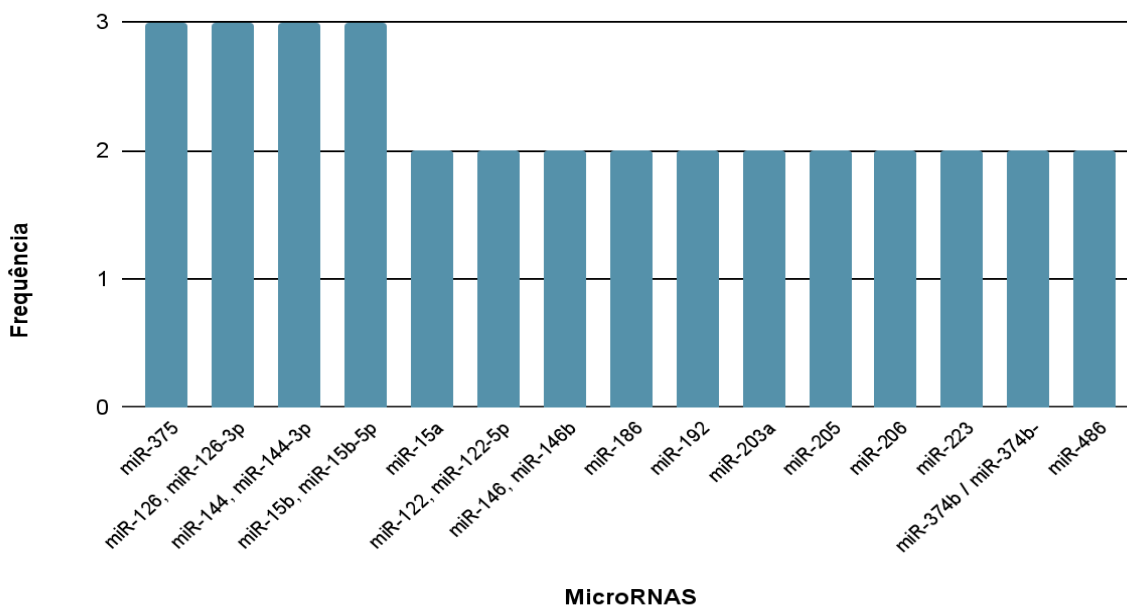
Gráfico 02: MicroRNAs identificadas em dois ou mais estudos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Os gráficos 1 e 2 apresentam os microRNAs que foram citados apenas uma vez nos estudos selecionados. Esses dados conseguem refletir a variedade de seqüências investigadas isoladamente no contexto de diabetes mellitus, indicando que diferentes pesquisas estão explorando de forma distinta sua interligação com a diabetes mellitus. A visualização desses resultados permite compreender a amplitude da investigação que foi realizada até o momento, evidenciando que ainda são pouco explorados e podem representar oportunidades para futuras análises e validações.

Gráfico 03: MicroRNAs identificadas em dois ou mais estudos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

O gráfico 3 reúne os microRNAs que se repetiram em dois ou mais estudos, apresentando quais sequências são de maior recorrência entre as publicações analisadas. Essa frequência sugere um padrão de interesse mais consolidado na literatura, indicando que certos elementos regulatórios são mais investigados devido ao seu potencial envolvimento nos processos inflamatórios, metabólicos ou regulatórios associados ao diabetes mellitus. Esses dados, possibilitam uma visão clara das tendências atuais de pesquisa, apontando os miRNAs que se mostram mais consistentes e que podem ser candidatos promissores para estudos futuros e possíveis aplicações diagnósticas.

É possível observar que em relação a miR-126(incluindo miR-126-3p), miR-144 (incluindo miR-144-3p), miR-375 e miR-15b (incluindo miR-15b-5p) que se destacam por apresentar maior frequência nos estudos selecionados podem ter relação direta com sua ampla participação em processos metabólicos e inflamatórios no decorrer da diabetes mellitus. O miR-126 juntamente com o miR-375 estão fortemente associados à regulação e sinalização da insulina no metabolismo da glicose, ambos são pontuados como potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce em pacientes em grau de risco com diabetes tipo 2 e influência na efetividade da ilhotas na secreção de insulina. (Raza *et al.*,2023).

Em relação a frequência observada em miR-144, ela apresenta com forte atuação sobre o gene IRS-1, responsável por ajudar as células a encaminharem sinalização à insulina e sua disfunção está relacionada à resistência insulínica. (Flowers *et al.*,2015). Já o miR-15b contém associação direta sobre a disfunção das células beta e à redução da secreção insulínica. (Cui *et al.*,2018).

4.1.1- Grupo de microRNAs relacionadas á função endotelial e vascular

A função endotelial e vascular se refere a capacidade encontrada nos vasos sanguíneos de regulação sobre a coagulação, inflamação, comunicação entre as células e o fluxo sanguíneo, possibilitando a qualidade da saúde circulatória. Sendo

assim, de forma integrada os estudos Liu *et al.*(2021), Eyiletten *et al.* (2022) e Raza *et al.*(2023), mostram que os microRNAs relacionados a função endotelial e na comunicação com plaquetas respondem a alterações no estado insulínico e glicêmico, embora seus contextos clínicos sejam diferentes.

No estudo realizado por Liu *et al.*(2021) o modelo escolhido foi o *in vitro* onde miR-21 se apresentou de forma adversa na regulação por glicose e insulina nas células endoteliais glomerulares, onde as concentrações elevadas de glicose aumentaram miR-21 e ativam a via PTEN/AKT/eNOS, enquanto por outro lado altas alterações de insulina apresentam redução de miR-21 proporcionando ativar a via P38-MAPK/ET-1. Durante a etapa da simulação de tolerância à glicose comprometida, a hiperinsulinemia destacou o seu efeito, fazendo uma redução de miR-21 e para o desequilíbrio de fatores vasoativos, possibilitando explicar como as alterações metabólicas prejudicam a função endotelial.

Em humanos, o estudo de Eyiletten *et al.*(2022), apresentou os microRNAs circulantes em pacientes com diagnóstico de DM2 submetidos a protocolo de clamp euglicêmico/ hiperglicêmico. Foi observada uma elevação temporal e constante sobre vários microRNAs onde alguns persistiram por vários dias (entre eles miR-15a/b, miR-16-5p, miR-223 e miR-126). As observações relacionadas foram bem específicas, tal como, miR-16-5p correlacionou negativamente com os marcadores inflamatórios (IL-6, ICAM e VCAM) e com os fatores de coagulação, enquanto o miR-126 apresentou resultados positivos com o VCAM e negativamente com fatores de coagulação. A análise bioinformática mostrou ligação com vias de sinalização da hemostasia, insulina e inflamação. Reforçando a hipótese, que variações agudas nos níveis de glicose e insulina podem induzir a liberação de miRNAs relacionados a processos de ativação plaquetária e inflamação sistêmica.

O modelo de Raza *et al.*(2023), apresentou uma correlação entre os controles saudáveis, indivíduos com histórico familiar e recém-diagnosticados com T2DM, demonstrando diminuição de expressão de miR-126, miR-223 e miR-375 nos grupos susceptíveis e recém-diagnosticados. Além disso, essa correlação inversa entre os níveis desses microRNAs a parâmetro glicêmicos (glicemia em jejum e HbA1c), sugerindo que os níveis circulantes que se mostraram mais baixos dessas moléculas estão associados ao comprometimento do aumento do risco metabólico e controle glicêmico.

Os achados encontrados nos artigos mencionados apresentam uma diferença clara entre os efeitos agudos, alterações crônicas, sinais circulantes e os resultados *in vitro*. Um ponto importante é que o miR-21, miR-126 e miR-223 se destacam com forte potencial de biomarcadores de disfunção dos vasos sanguíneos e processos inflamatórios que ocorrem antes do desenvolvimento da diabetes.

4.1.2 - Grupo de microRNAs relacionados a função das células beta pancreáticas

O desregulamento das células beta pancreáticas está relacionado a um dos principais eventos da fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2. Por ser responsável por produzir e liberar a insulina, seu mau funcionamento acarreta a perda do equilíbrio glicêmico. Diante disso, vários estudos procuram investigar os microRNAs como potencial para refletir alterações precoces na função pancreática. Entre eles, os trabalhos de Eyiletten *et al.* (2022), Pokharel *et al.* (2024), Peng *et al.* (2022) e Yang *et al.* (2018) mostram que alguns microRNAs circulantes possuem correlação

com a produção e ação da insulina, sendo possível sua utilidade como biomarcadores precoces da disfunção pancreática.

No estudo de Eyileten *et al.* (2022), além de ocorrer sua relação com os processos endoteliais, observou-se que a hipoglicemia influenciou os microRNAs ligados à função das células beta do pâncreas. Durante os testes, foi verificado que os níveis de miR-15a, miR-15b, miR-16-5p, miR-223 e miR-126 aumentaram após a hipoglicemia, permanecendo por até 7 dias. Foi possível observar correlações significativas com os marcadores inflamatórios e de coagulação, mostrando que as variações na glicemia podem alterar a expressão dessas moléculas. Em destaque, a miR-15a e miR-15b se relacionam com secreção da insulina e controle da morte celular, reforçando seu vínculo na função das células beta.

Pokharel *et al.* (2024), abordou comparações entre indivíduos saudáveis, pré-diabéticos e diabéticos, avaliando um conjunto abrangente de microRNAs onde quatro se mantiveram em destaque e apresentaram alterações significativas. São eles miR-9, miR-29a, miR-192 e miR-375. Os resultados apontaram aumento progressivo desses marcadores ao longo dos estágios da doença, sendo miR-29a e miR-375 os mais fortemente associados a transição de pré-diabético para diabético. Esses microRNAs, também se correlacionam com indicadores metabólicos, como hemoglobina glicada (HbA1c), e glicose. Confirmando a hipótese que suas alterações são conduzidas pela piora das funções das células beta e o avanço da doença.

Li Lui *et al.* (2018), apontou dois microRNAs (miR-1225-5p e miR-320c), como possíveis biomarcadores de danos a células beta em pacientes com diabetes tipo 01 de início recente. Foi observado aumento significativo tanto nas amostras dos pacientes humanos quanto em modelos experimentais (camundongos e células INS-1 submetidas a apoptose). No modelo proposto, após realizar combinação dos dois microRNAs, com o peso e índice de massa corporal obteve bom retorno e precisão (0,804 de validação e AUC de 0,817), mostrando que podem ser utilizados como marcadores úteis para a identificação precoce do diabetes tipo 01.

Por sua vez, Yang *et al.* (2017) investigaram microRNAs presentes em soro de pacientes com diabetes tipo 2, e apontaram sete microRNAs alterados em comparação com os controles. Entre eles, miR-144-3p e miR-96-5p se destacaram, e seu aumento mostrou ligação direta com genes envolvidos nas vias de sinalização da insulina no metabolismo de glicose e lipídios. O miR-96-5p por exemplo reduz a ação da insulina e o miR-144-3p inibe o gene IRS1 que também participa da ação do hormônio. Dessa forma, ambos ajudam na resistência à insulina e disfunção das células beta do pâncreas.

De forma geral, os quatro estudos mostram que alterações nos níveis de microRNAs circulantes estão ligados a liberação e ação da insulina tanto em momentos de hipoglicemia, situações agudas quanto na progressão crônica da diabetes. MicroRNAs como miR-15a, miR-15b, miR-29a, miR-192, miR-375, miR-144, miR-96 , miR-1225-5p e miR-320c se apresentam nos estudos e possibilitam associação com a forma sensível do tratamento e a perda da função das células beta. Esses achados reforçam que a análises dos perfis de microRNAs circulantes pode se transformar em um ferramenta útil para o diagnóstico precoce da diabetes mellitus.

4.1.3 - MicroRNAs associados à resposta terapêutica e predição de risco

O estudo TODAY (Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth), analisou cerca de 365 pacientes jovens com diagnóstico de diabetes tipo 2 com objetivo de identificar microRNAs circulantes com capacidade de apontar falhas terapêuticas e glicêmicas. Quatro microRNAs associados a falha no controle glicêmico foram apontados, sendo miR-194-5p e miR-15b-5p com aumento e miR-let7g-5p e miR-431-5p com redução nos pacientes com pior resposta ao tratamento. Outros três marcadores (miR-155-5p, miR-130b-3p e miR-126-3p), mostraram relação direta com a redução das células beta medidas pelo C-peptídeo. Dessa forma, esses achados reforçam o potencial que os microRNAs possuem como sinalizadores de disfunção metabólica e falha terapêutica no DM2 de forma precoce. (Redling *et al.*,2024).

Peng *et al.* (2022), apresentou a miR-122, presente em exossomos plasmáticos que contém grande papel na resposta a metformina em pacientes com DM2. Pacientes com baixo nível deste microRNA demonstraram resistência ao uso adequado do fármaco. Em células hepáticas, o miR-122 inibe a ativação da AMPK, presente na função de reduzir a produção de glicose pelo fígado via método glicogenose quanto gliconeogênese aumentando a sensibilidade à insulina. Com isso, o fígado permanece produzindo a glicose de maneira abundante, prejudicando a ação da insulina. Esses achados reforçam a ideia que a expressão desses marcadores circulantes refletem alterações metabólicas precoces, sendo útil como marcador de risco quanto para indicador funcional da resposta terapêutica.

Em outra perspectiva, o estudo de Kariuki *et al.* (2023), utilizou dados do Diabetes Prevention Program (DPP), onde foi localizado cinco microRNAs (miR-144, miR-186, miR-203a, miR-205 e miR-206) que possuem papel de preditores significativos no desenvolvimento da diabetes tipo 2. Esses microRNAs estão interligados a genes e vias biologicamente importantes como, VEGFA, PTEN e BCL2 interligados a resistência à insulina, estresse oxidativo e apoptose das células beta. Já as principais vias envolvidas foram PI3K/Akt, AGE-RAGE e a sinalização da insulina, reforçando seu papel como biomarcadores preditivos.

Por fim, o estudo brasileiro conduzido por Masi *et al.* (2021), parte do ELSA-Brasil, executou em pacientes homens com diferentes graus de tolerância à glicose a análise de proteínas e microRNAs de vesículas extracelulares plasmáticas. Cinco microRNAs obtiveram alterações significativas, sendo miR-141-3p regulado positivamente e miR-324-5p e miR-376c-3p reduzidos nos pacientes com diabetes mellitus. Além disso, miR-374b-5p alterou de acordo com o estágio metabólico e miR-26b-5p apresentou alteração de aumento em paciente tanto em intolerantes a glicose quanto em diabéticos. Esses achados fortalecem que alterações observadas de maneira precoce nos microRNAs podem ser úteis para monitoramento de risco metabólico e resposta funcional.

Em conjunto, esses estudos mostram que específicos microRNAs podem indicar capacidade de refletir alterações metabólicas precoces, modular vias de sinalização essenciais e prever possíveis falhas no tratamento evidenciando seu papel no desenvolvimento de estratégias clínicas de monitoramento e prevenção. Dessa forma, se destacam como biomarcadores promissores para realizar uma abordagem mais sobre o acompanhamento e diagnóstico precoce do diabetes mellitus.

4.1.4 - Grupo de microRNAs identificados em estudos longitudinais e populacionais

Os estudos longitudinais e populacionais têm um papel importante para fomentar o papel dos microRNAs circulantes como potencial de biomarcadores para identificação precoce de diabetes mellitus já que realizam o acompanhamento em diferentes grupos populacionais. Diante disso, o estudo de Jiménez-Lucena *et al.* (2018), foi realizado análise de 462 indivíduos que de início não apresentavam diagnóstico para diabetes, apontando alterações nos níveis plasmáticos de quatro microRNAs associados ao risco futuro de desenvolver pré -diabetes ou diabetes. Observou-se que miR-150 e miR-30a-5p apresentaram níveis aumentados em pacientes que ao longo do estudo desenvolveram diabetes, enquanto miR-15a e miR-375 demonstraram níveis reduzidos. A alteração desses marcadores foi observada anos antes da apresentação clínica da doença, potencializando a ideia que esses microRNAs podem antecipar visualização de alterações metabólicas, possibilitando a intervenção de maneira precoce e com direcionamento correto.

Outro estudo de Cui *et al.* (2018), observou frequência de elevação de miR-486, miR-146b e miR-15b em população de crianças obesas e adultos com diabetes tipo 2. Essas alterações se relacionam fortemente entre os microRNAs, índice de massa corporal e glicemia em jejum, além de ter AUC como medida de desempenho preventivo ou diagnóstico com valores elevados (variando de 0.882 a 0.969), evidenciando a alta capacidade de observação dessas alterações em indivíduos com saudáveis e diabéticos. Tais achados passam a sugerir que alterações desses microRNAs no decorrer da obesidade infantil permanecem até a vida adulta, contribuindo para o risco futuro de diabetes.

Os resultados obtidos no estudo de Flowers *et al.* (2021), foi realizado a partir de uma análise longitudinal secundária do estudo PRYSMS, onde houve a avaliação durante 12 meses de indivíduos com pré-diabetes que foram submetidos a um protocolo de ioga regenerativa que se trata de um protocolo de técnicas suaves de ioga, voltada para o equilíbrio emocional e físico, buscando melhor controle da glicose reduzindo assim o risco para o desenvolvimento da doença. Diante disso, houve a identificação de microRNAs fortemente relacionados com a variação da glicemia em jejum ao longo do tempo, entre os principais microRNAs identificados se destacaram miR-92a, miR-93, miR-363, miR-374b e let-7c. Interessantemente, a modulação sugere que os microRNAs servem tanto na forma de atuação de marcadores de risco quanto para indicadores de resposta metabólica positiva realizada em intervenções comportamentais.

Em relação à diabetes mellitus tipo 01, o estudo de Mohamed *et al.* (2024), realizou identificação de alterações de microRNAs com relação à resposta imune em pacientes já diagnosticados comparado a indivíduos saudáveis. Foi observado o aumento de miR-34a, onde apresentou melhor desempenho diagnóstico e está associado diretamente a morte das células beta do pâncreas e o aumento da resposta inflamatória, já em contrapartida a miR-146a possibilita uma função de regular e proteger a resposta imunológica. Esse desequilíbrio observado nesses dois microRNAs possibilita uma visão clara da sua comunicação com os características do diabetes mellitus tipo 01, reforçando seu potencial como biomarcadores de acompanhamento no diagnóstico precoce.

Por fim, Flowers *et al.* (2022), apresenta uma análise secundária do Diabetes Prevention Program, onde 1000 participantes realizaram acompanhamento por vários anos, a fim de identificar biomarcadores preditivos sobre diabetes mellitus. A análise pontuou cinco microRNAs - miR-144, miR-186, miR-203a, miR-205 e

miR-206 - como marcadores ideais para a identificação precoce da doença. Esses microRNAs apresentaram alterações significativas com o tempo até o surgimento da doença, mostrando que sua alteração pode ser detectada antes da manifestação clínica, reforçando seu papel para diagnóstico precoce. O escore composto apresentou um Hazard Ratio de 2.78 ($p > 0.001$), demonstrando que pessoas com alteração dessas cinco microRNAs tinham cerca de três vezes mais chance de desenvolver a diabetes mellitus tipo 2 durante a realização do acompanhamento. Além disso, participantes com o escore mais alterado desenvolveram a doença em menor tempo, trazendo ainda mais relevância para a ideia do potencial como indicador útil na previsão e prevenção da diabetes mellitus tipo 2.

De modo geral, os estudos longitudinais e populacionais apresentados reforçam a importância dos microRNAs como biomarcadores usados como preditores na identificação precoce da diabetes mellitus. A observação realizada em diversos perfis de microRNAs tanto em indivíduos saudáveis quanto em pessoas já diagnosticadas, potencializa sua identificação em mecanismos fisiopatológicos da doença. Sendo assim, além de demonstrar visualização antecipada de mudanças metabólicas antes das manifestações clínicas, esses marcadores apresentam grande potencial no monitoramento de respostas e intervenções terapêuticas. Assim, essa integração desses microRNAs representam um avanço muito importante para realizar o rastreamento precoce e a prevenção de maneira eficaz da diabetes mellitus.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento de dados realizado neste trabalho, fica evidente que os microRNAs possuem um grande potencial como biomarcadores com papel promissor na identificação precoce de alterações que são associadas ao diabetes mellitus, em especial ao tipo 2. A revisão de literatura demonstra que essas pequenas moléculas de RNA não codificante podem ter reflexo nas disfunções metabólicas, como na função das células beta do pâncreas, secreção de insulina, sensibilidade à insulina e o equilíbrio metabólico de glicose. Dessa forma, as características mencionadas colocam eles como uma possível ferramenta complementar, para realizar um diagnóstico e rastreamento em pessoas que têm predisposição ao desenvolvimento da doença.

Entretanto, mesmo com resultados promissores, os estudos não apresentaram uma comparação direta e consistente sobre os métodos diagnóstico convencionais, como a glicemia em jejum, hemoglobina glicada e teste oral de tolerância à glicose. A ausência desses dados limita o uso dessas microRNAs já que apresenta falta de dados suficientes para validar seu uso clínico. Dessa forma, a utilização deles deve ser entendida como estudos em expansão que obtêm resultados significativos, mas que ainda necessitam de padronização metodológica e investigações específicas para avaliar com mais precisão sua sensibilidade e especificidade diagnóstica.

Por fim, fica importante ressaltar que, embora os resultados apresentados sejam uma proposta inovadora e que sejam promissores no estudos realizados, a utilização desses microRNAs para o contexto de diagnóstico da diabetes mellitus ainda necessitam de seguimento nas pesquisas, onde seja ampliado a padronização do uso deles como método de detecção e validem assim para o uso clínico.

Espera-se que, com o avanço das evidências científicas encontradas, esses biomarcadores possam futuramente ter um auxílio na detecção antecipada e na prevenção da doença.

REFERÊNCIAS

AHMAD, K. **Diabetes mellitus: classification of diabetes.** *Journal of Diabetes Medication & Care*, v. 5, n. 6, p. 94-96, 2022. Disponível em: [\[https://www.openaccessjournals.com/articles/diabetes-mellitus-classification-of-diabetes-15907\]](https://www.openaccessjournals.com/articles/diabetes-mellitus-classification-of-diabetes-15907). Acesso em: 3 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do diabetes mellitus tipo 1. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_diabetes_mellito.pdf. Acesso em: 28 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do diabetes mellitus tipo 2. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_diabetes_mellito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf. Acesso em: 28 mar. 2025.

Cui, X.; You, L.; Zhu, L.; Wang, X.; Zhou, Y.; Li, Y.; Wen, J.; Xia, Y.; Wang, X.; Ji, C.; Guo, X. **Change in circulating microRNA profile of obese children indicates future risk of adult diabetes.** *Metabolism* 2018, 78, 95-105. Disponível em: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(17\)30250-0/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(17)30250-0/fulltext) Acesso em: 05 out 2025.

EYILETEN, Ceren; WICIK, Zofia; KESHWAINI, Disha; AZIZ, Faisal; ABERER, Felix; PFERSCHY, Peter N.; TRIPOLT, Norbert J.; SOURIJ, Caren; PRIETL, Barbara; PRÜLLER, Florian; VON LEWINSKI, Dirk; DE ROSA, Salvatore; SILLER-MATULA, Jolanta M.; POSTULA, Marek; SOURIJ, Harald. **Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes mellitus: a stepwise hypoglycaemic clamp study.** *Cardiovascular Diabetology*, [S.l.], v. 21, n. 79, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9123651/>. Acesso em: 05 out. 2025.

FLOWERS, Elena; AOUIZERAT, Bradley E.; KANAYA, Alka M.; FLOREZ, Jose C.; GONG, Xingyue; ZHANG, Li. **MicroRNAs Associated With Incident Diabetes in the Diabetes Prevention Program.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 108, n. 6, p. e306, 2023. Disponível em: https://academic.oup.com/jcem/article/108/6/e306/6881741?utm_source. Acesso em: 20 out. 2025.

GRIECO, G. E.; FIGNANI, D.; DOTTA, F. **Circulating microRNAs as biomarkers for type 2 diabetes-mellitus: advances and future perspectives.** *L'Endocrinologo*, v. 23, p. 447-453, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40619-022-01146-w>. Acesso em: 5 mai. 2025.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. **J. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle**

glicêmico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 16–26, fev. 2022. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/126201/85685>. Acesso em: 27 set. 2025.

Jiménez-Lucena, R.; Camargo, A.; Alcalá-Díaz, J.F.; Romero-Baldonado, C.; Luque, R.M.; van Ommen, B.; Delgado-Lista, J.; Ordovás, J.M.; Pérez-Martínez, P.; Rangel-Zúñiga, O.A.; López-Miranda, J. **A plasma circulating miRNAs profile predicts type 2 diabetes mellitus and prediabetes: from the CORDIOPREV study**. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018, 50(12), 1-12. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6312530/> Acesso em: 27 set. 2025.

KARIUKI, D.; AOUIZERAT, B. E.; ASAM, K.; KANAYA, A. M.; ZHANG, L.; FLOREZ, J. C.; FLOWERS, E. **MicroRNA biomarkers target genes and pathways associated with type 2 diabetes**. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 203, 110868, 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822723006319?utm_source. Acesso em: 4 out. 2025.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; SIPPY, T.; CADAMURO, A.; LARSON, S. **Blood glucose determination: effect of tube additives**. *Advances in Clinical Chemistry*, [S.l.], v. 84, p. 101-123, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242317300689?via%3Dihub>. Acesso em: 28 mar. 2025.

LIU, L.; YAN, J.; XU, H.; ZHU, Y.; LIANG, H.; PAN, W.; YAO, B.; HAN, X.; YE, J.; WENG, J. **Two Novel MicroRNA Biomarkers Related to b-Cell Damage and Their Potential Values for Early Diagnosis of Type 1 Diabetes**. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 103, n. 4, p. 1320–1329, abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370422/> Acesso em: 2 out. 2025.

LIU, Ran; GUAN, Shilin; GAO, Zhongai; WANG, Jingyu; XU, Jie; HAO, Zhaohu; ZHANG, Yi; YANG, Shaohua; GUO, Zhenhong; YANG, Juhong; SHAO, Hailin; CHANG, Baocheng. **Pathological hyperinsulinemia and hyperglycemia in the impaired glucose tolerance stage mediate endothelial dysfunction through miR-21, PTEN/AKT/eNOS, and MARK/ET-1 pathways**. *Frontiers in Endocrinology*, [S.l.], v. 12, Artigo 644159, 23 abr. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8104127/>. Acesso em: 01 out. 2025.

LOWERS, Elena; ALLEN, Isabel Elaine; KANAYA, Alka M.; AOUIZERAT, Bradley E. **Circulating MicroRNAs predict glycemic improvement and response to a behavioral intervention**. *Biomarker Research*, [S.l.], v. 9, p. 65, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383422/>. Acesso em: 29 set. 2025.

MACHADO, J. R. F. **Metodologias de pesquisa: um diálogo quantitativo, qualitativo e quali-quantitativo**. *Devir Educação*, v. 7, n. 1, e-697, 2023. Disponível em: <https://devireducacao.ded.ufla.br/index.php/DEVIR/article/view/697/489>. Acesso em: 05 out. 2025.

MASI, L. N.; LOTUFO, P. A.; FERREIRA, F. M.; RODRIGUES, A. C.; SERDAN, T. D. A.; SOUZA-SIQUEIRA, T.; BRAGA, A. A.; SALDARRIAGA, M. E. G.; ALBA-LOUREIRO, T. C.; BORGES, F. T.; CURY, D. P.; HIRATA, M. H.; GORJÃO, R.; PITHON-CURI, T. C.; LOTTENBERG, S. A.; FEDELI, L. M. G.; NAKAYA, H. T. I.; BENSENOR, I. J. M.; CURI, R.; HIRABARA, S. M. **Profiling plasma-extracellular vesicle proteins and microRNAs in diabetes onset in middle-aged male participants in the ELSA-Brasil study.** *Physiological Reports*, v. 9, n. 3, e14731, 2021. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.14814/phy2.14731>. Acesso em: 10 out. 2025.

MOHAMED, Amal A.; ABDALLAH, Gamil M.; IBRAHIM, Ibrahim T.; ALI, Nada S.; HUSSEIN, Mona A.; THABET, Ghada Maher; AZZAM, Omar M.; MOHAMED, Amira Yones; FARGHLY, Maysa I.; HUSSAIN, Eman Al; ALKHALIL, Samia S.; ABOUAGGOUR, Alaa Aly Mohamed; HASSAN, Noheir Ashraf Ibrahim Fathy; IQBAL, Seema; MOHAMED, Ahmed Ali; HAFEZ, Wael; MAHMOUD, Mohamed O. **Evaluation of miRNA-146a, miRNA-34a, and pro-inflammatory cytokines as a potential early indicators for type 1 diabetes mellitus.** *Non-coding RNA Research*, v. 9, p. 1249–1256, 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468054024001008?utm_source. Acesso em: 15 out. 2025.

MULDER, W. J. M.; HUANG, D.; JIA, F.; THAKKAR, D.; SERRI, A. **Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8907395/>. Acesso em: 02 out. 2025.

OPAS; MINISTÉRIO DA SAÚDE; FEBRASGO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil.* Brasília, DF: OPAS, 2016. Disponível em: https://www.febRASGO.org.br/images/pec/CNE_pdfs/Rastreamento-Diabetes.pdf. Acesso em: 12 out. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Relatório global sobre diabetes.* Genebra: OMS, 2016. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d2997184-51c3-4b0b-aa2c-0cc840424b6c/content>. Acesso em: 28 mar. 2025.

PADILLA-MARTINEZ, F.; WOJCIECHOWSKA, G.; SZCZERBINSKI, L.; KRETOWSKI, A. **Circulating Nucleic Acid-Based Biomarkers of Type 2 Diabetes.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 1, p. 295, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008723/>. Acesso em: 05 mai. 2025.

PENG, Hui; HOU, Mei; WU, Zixin; WANG, Jing; ZHOU, Man; ZHUANG, Xiangjin; XING, Jiayu; TAO, Qianqian; HUANG, Long; ZHOU, Fuhai; ZHANG, Shengming; FENG, Qiyu; HOU, Yilin; YU, Qinsheng. **Plasma exosomal miR-122 regulates the efficacy of metformin via AMPK in type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma.** *Heliyon*, v. 8, e11503, 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9674877/>. Acesso em: 02 out. 2025.

PETERSEN, Max C.; SHULMAN, Gerald I. **Mechanisms of insulin action and insulin resistance.** *Physiological Reviews*, v. 98, n. 4, p. 2133-2223, out. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/>. Acesso em: 3 nov. 2025.

POGRIBNY, I. P. **MicroRNAs as biomarkers for clinical studies.** *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*, v. 243, n. 3, p. 283-290, fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370217731291>. Acesso em: 30 abr. 2025.

POKHAREL, Daya Ram; MASKEY, Abhishek; KAFLE, Ramchandra; BATAJOO, Ashim; DAHAL, Prajwal; RAUT, Roji; ADHIKARI, Shailesh; MANANDHAR, Binod; MANANDHAR, Krishna Das. **Evaluation of circulating plasma miR-9, miR-29a, miR-192, and miR-375 as potential biomarkers for predicting prediabetes and type 2 diabetes in Nepali adult population.** *Non-coding RNA Research*, v. 9, p. 1324–1332, 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468054024001215?utm_source. Acesso em: 03 out. 2025.

RAZA, S. T.; RIZVI, S.; AFREEN, S.; SRIVASTAVA, S.; SIDDIQUI, Z.; FATIMA, N.; SIDDIQI, Z.; MAHDI, F. **Association of the circulating micro-RNAs with susceptible and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus cases.** *Advances in Biomarker Sciences and Technology*, v. 5, p. 57-67, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2543106423000054>. Acesso em: 03 out. 2025.

Redling, D.; Bialak, S.; El Ghormli, L.; Chernausek, S. D.; Jones, K.; Tryggestad, J. B. **Circulating microRNAs as predictors of beta cell function in youth-onset type 2 diabetes: the TODAY Study.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024, 109(12), 3027-3035. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11570374/> Acesso em: 02 out. 2025.

REGINATTO, C. J.; LOPES, S. G.; ALVES, A. F.; FERRI, C. S.; BARBOSA, A. P. **Impacto do diabetes mellitus gestacional sobre a massa placentária humana.** *ABCS Health Sciences*, [S.l.], v. 41, n. 1, p. 20–22, 2016. Disponível em: <https://www.portalnepas.org.br/abcshs/article/view/840>. Acesso em: 29 mar. 2025.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019–2020. São Paulo: Clannad, 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/08/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-20201.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2025.

SCHERM, M. G.; DANIEL, C. **miRNA Regulation of T Cells in Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes.** *Current Diabetes Reports*, v. 20, n. 41, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-020-01325-9#citeas>. Acesso em: 05 mai. 2025.

SILVA, M. C. G.; RÉGO, J. F. do. **Uma alternativa no diagnóstico e monitoramento de Diabetes Mellitus: a detecção via biomarcadores: uma revisão sistemática.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, e135101018736, p. 1-12, 2021. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/rsd/article/download/18736/16672/231300>. Acesso em: 28 out. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico de diabetes mellitus. 2024. Disponível em:

<https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/#ftoc-tabela-1-criterios-laboratoriais-para-diagnostico-de-dm-e-pre-diabetes>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. Disponível em:

<https://nutritotal.com.br/pro/wp-content/uploads/2016/08/481-DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em: 05 mai. 2025.

VASU, S.; KUMANO, K.; RAHMAN, I.; NAZIRUDDIN, B. **MicroRNA signatures as future biomarkers for the diagnosis of diabetic states.** *Cells*, v. 8, n. 12, p. 1533, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/12/1533>. Acesso em: 30 mar. 2025.

YANG, Z. M.; CHEN, L. H.; HONG, M.; CHEN, Y. Y.; YANG, X. R.; TANG, S. M.; YUAN, Q. F.; CHEN, W. W. **Serum microRNA profiling and bioinformatics analysis of patients with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population.** *Molecular Medicine Reports*, v. 16, n. 2, p. 2143-2153, 2017. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.6239>. Acesso em: 19 out. 2025.

ZAMORA-OBANDO, H. R.; GODOY, A. T.; AMARAL, A. G.; MESQUITA, A. de S.; SIMÕES, B. E.; REIS, H. O.; ROCHA, I.; DALLAQUA, M.; BAPTISTÃO, M.; FERNANDES, M. C. V.; LIMA, M. F.; SIMIONATO, A. V. C. **Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas.** *Química Nova*, São Paulo, v. 45, n. 9, p. 1098-1113, 2022. Disponível em: <https://quimicanova.sbq.org.br/pdf/RV2021-0276>. Acesso em: 09 out. 2025.