



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS  
DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
BIOCIÊNCIAS**

**INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2 E PRÉ-  
DIABÉTICOS E SUA RELAÇÃO COM DIFERENTES ESTILOS DE VIDA**

**TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA**

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná  
2024

**INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2 E PRÉ-  
DIABÉTICOS E SUA RELAÇÃO COM DIFERENTES ESTILOS DE VIDA**

**TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Claudia Gross  
Coorientador: Prof. Dr. Jean Franciesco Vettorazzi

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná  
2024

TAIANE NOGUEIRA ALMEIDA

**INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2 E PRÉ-DIABÉTICOS E SUA RELAÇÃO COM DIFERENTES ESTILOS DE VIDA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Maria Claudia Gross  
Orientadora  
UNILA

---

Dra. Maria Leandra Terencio  
Examinadora  
UNILA

---

Dra. Heloisa Deola Confortim  
Examinadora  
UFPR

Foz do Iguaçu, Estado do Paraná, 27 de agosto de 2024.

Catálogo elaborado pelo Setor de Tratamento da Informação  
Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA - CENTRAL

A447i

Almeida, Taiane Nogueira.

Instabilidade do DNA em portadores de diabetes tipo 2 e pré-diabéticos e sua relação com diferentes estilos de vida / Taiane Nogueira Almeida. - Foz do Iguaçu, 2024.

112 fls.

Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Orientador: Maria Cláudia Gross.

Coorientador: Jean Franciesco Vettorazzi.

1. DNA - Análise. 2. Diabéticos - Estilo de vida. 3. Diabetes - Cuidado e tratamento. I. Gross, Maria Cláudia. II. Vettorazzi, Jean Franciesco. III. Título.

CDU 616.379-008.64

Dedico este trabalho aos meus pais, que, com sua luta incansável, coragem e perseverança, abriram portas antes inimagináveis para que eu pudesse seguir meus estudos e pesquisas. Seu amor e sacrifício são as raízes profundas que sustentam todas as minhas conquistas, e por isso, sou eternamente grata.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA) pela infraestrutura e pelas oportunidades que tornaram possível a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup>. Maria Claudia Gross, pela sabedoria, confiança, incentivo e amizade ao longo deste percurso. Ao meu coorientador Dr. Jean Franciesco Vettorazzi, pelos conhecimentos compartilhados, palavras de consolo, encorajamento contínuo e amizade.

A toda a comunidade acadêmica da UNILA, aos funcionários pelo suporte indispensável em especialmente ao secretário Erwin, pela disposição e auxílio continuamente. Ao professor Rodrigo Grignet, Dayana e funcionários dos Núcleos de Saúde e da Associação dos Diabéticos de Foz do Iguaçu – PR, pela colaboração. Minha gratidão também a todos os docentes que contribuíram para a minha formação.

À minha família, pelo amor, apoio e suporte incondicional. Em especial, aos meus pais, José e Maria, e à minha irmã Tatiane, por sempre acreditarem em mim, me apoiarem e me incentivarem a perseguir meus objetivos. Aos meus sobrinhos, Klayver e Caio, por me fazerem sentir a tia mais sortuda do mundo. A minha vózinha amada com seus sorrisos e amor que me sustentam sempre. Ao meu tio Alderi e às minhas tias Eurilene e Euzilene, pela amizade e suporte constantes. Ao meu querido Leonardo, pela confiança, incentivo e companheirismo ao longo dos anos. E aos meus amados familiares do Paraná, que se tornaram essenciais para persistir. Vocês são parte essencial de mim.

Às minhas amigadas de laboratório, dos momentos de aprendizagens e vivências compartilhados durante os experimentos, almoços e muitos cafés tornaram os dias árduos mais leves e prazerosos. Em especial, às minhas amigas Emma, Patrícia, Jessica, e às minhas alunas de estágio e amigas Mariana e Isabela, pela leveza dentro e fora da universidade.

A minha amiga de longa data Geovanna, que sempre esteve me incentivando e ajudando. Aos amigos que mesmo distantes se fizeram presentes.

Aos meus colegas Christopher pela disponibilidade e ensinamentos de técnicas e em resoluções de problemas e a Vanessa pelo auxílio e explicações dos testes estatísticos. A todos que participaram da minha jornada e contribuíram para a minha formação profissional e pessoal, expresse minha profunda gratidão. Desejo sucesso a cada um de vocês!

Este trabalho conta com o apoio financeiro do Programa de Bolsa Institucional (PROBIU) pela Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA).

*“Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade.”*

Organização Mundial da Saúde, Constituição da OMS, preâmbulo, 1946.

ALMEIDA, Taiane Nogueira. 2024. **Instabilidade do DNA em portadores de diabetes tipo 2 e pré-diabéticos e sua relação com diferentes estilos de vida**. Orientadores: GROSS, Maria Claudia (orientador); VETTORAZZI, Jean Franciesco (coorientador). 112 f.. Dissertação (Mestrado) - PPG-BC (Programa de Pós-Graduação em Biociências), UNILA (Universidade Federal da Integração Latino-Americana), Foz do Iguaçu.

## RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas relacionadas à glicemia elevada, com uma prevalência crescente devido a fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. Esse aumento, em grande parte, está relacionado ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e aos fatores de risco associados, como obesidade, dietas não saudáveis e falta de atividade física. O processo fisiopatológico envolve inicialmente a resistência à insulina e, posteriormente, o comprometimento da função mitocondrial, levando a um estado cronicamente elevado de estresse oxidativo e causando danos oxidativos ao DNA e a outras proteínas. Esse mecanismo está associado ao agravamento do diabetes e ao desenvolvimento de outras doenças, como enfermidades cardiovasculares e insuficiência renal. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a instabilidade genômica em sangue periférico e mucosa oral de indivíduos de 30 a 76 anos com Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), pré-diabéticos e não diabéticos, residentes em Foz do Iguaçu, Paraná, que declararam praticar ou não atividades físicas regulares, considerando diferentes hábitos de vida e condições clínicas. Para tanto, o estudo incluiu a coleta de amostras de sangue para testes genotóxicos, raspagem da mucosa oral para avaliação de micronúcleos, medição da glicemia capilar e dosagens de triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. Os resultados destacaram que as variáveis relacionadas ao dano genético, como micronúcleos em células da mucosa bucal e micronúcleos em eritrócitos, são significativamente mais elevadas em indivíduos com DM2, indicando uma correlação direta entre hiperglicemia crônica e aumento de danos ao DNA ( $p < 0,01$ ), além de marcadores bioquímicos mais proeminentes nos grupos com alterações glicêmicas como o triglicerídeo e o alanina aminotransferase. E os micronúcleos em células da mucosa bucal apresentou sensibilidade significativa para a prática de atividade física dos indivíduos do grupo de diabéticos. Resultados que possibilitaram a caracterização do perfil da instabilidade genômica em indivíduos pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 na população de Foz do Iguaçu, PR, auxiliando na busca de estratégias relacionadas à promoção, prevenção e aprimoramento dos tratamentos existentes.

**Palavras-chave:** micronúcleo; teste do cometa; diabetes *mellitus*; PCA; marcadores bioquímicos.

ALMEIDA, Taiane Nogueira. 2024. ***DNA instability in type 2 diabetic and pre-diabetic individuals and its relationship with different lifestyles***. Advisors: GROSS, Maria Claudia (advisor); VETTORAZZI, Jean Franciesco (co-advisor). 112 s.. Master's thesis (Master's degree) - PPG-BC (Graduate Program in Biosciences), UNILA (Federal University of Latin American Integration), Foz do Iguaçu.

## **ABSTRACT**

*Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases related to elevated blood glucose levels, with increasing prevalence due to socioeconomic, demographic, environmental, and genetic factors. This rise is largely associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its associated risk factors, such as obesity, unhealthy diets, and lack of physical activity. The pathophysiological process initially involves insulin resistance and, later, mitochondrial dysfunction, leading to a chronically elevated state of oxidative stress, causing oxidative damage to DNA and other proteins. This mechanism is associated with the worsening of diabetes and the development of other diseases, such as cardiovascular diseases and kidney failure. In this context, the objective of this study was to evaluate genomic instability in peripheral blood and oral mucosa of individuals aged 30 to 76 years with type 2 diabetes mellitus (T2DM), pre-diabetics, and non-diabetics, residing in Foz do Iguaçu, Paraná, who reported practicing or not practicing regular physical activities, considering different lifestyle habits and clinical conditions. For this purpose, the study included the collection of blood samples for genotoxic tests, oral mucosa scraping for micronucleus evaluation, capillary glucose measurement, and assessments of triglycerides, high-density lipoprotein, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase. The results highlighted those variables related to genetic damage, such as micronuclei in buccal mucosal cells and micronuclei in erythrocytes, were significantly higher in individuals with T2DM, indicating a direct correlation between chronic hyperglycemia and increased DNA damage ( $p < 0.01$ ), as well as more prominent biochemical markers in groups with glycemic alterations, such as triglycerides and alanine aminotransferase. Additionally, micronuclei in buccal mucosal cells showed significant sensitivity to physical exercise in the diabetic group. These results allowed for the characterization of the genomic instability profile in pre-diabetic and type 2 diabetic individuals in the population of Foz do Iguaçu, PR, aiding in the pursuit of strategies related to the promotion, prevention, and improvement of existing treatments.*

**Keywords:** *micronucleus; comet test; diabetes mellitus; PCA; biochemical markers.*

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Mapa mundial do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	18
<b>Figura 2.</b> Apresentação gráfica da média de idade e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	47
<b>Figura 3.</b> Apresentação gráfica da média do Índice de Massa Corporal (IMC) e erro padrão dos grupos de participantes, categorizados como diabéticos tipo 2 (DM2), pré-diabéticos e controles, estratificados conforme a presença (sim) ou ausência (não) de atividade física.....	48
<b>Figura 4.</b> Representação gráfica da média de escore de risco para Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (ERDM2) e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	49
<b>Figura 5.</b> Apresentação gráfica da média de glicemia e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	50
<b>Figura 6.</b> Apresentação gráfica da média de triglicerídeos e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	50
<b>Figura 7.</b> Apresentação gráfica da média de aspartato aminotransferase e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	52
<b>Figura 8.</b> Apresentação gráfica da média de lipoproteína de alta densidade e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	52
<b>Figura 9.</b> Apresentação gráfica da média de alanina aminotransferase e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	53
<b>Figura 10.</b> Apresentação de células representando micronúcleo em eritrócitos (MNS), micronúcleos em linfócitos binucleados (MNL) e micronúcleo em mucosa (MNM).....	54
<b>Figura 11.</b> Apresentação gráfica da média de MNS e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	56

<b>Figura 12.</b> Apresentação gráfica da média de micronúcleo em mucosa e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	57
<b>Figura 13.</b> Apresentação gráfica da média de micronúcleos em linfócitos binucleados e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não).....	58
<b>Figura 14.</b> Representação de danos e graus emitidos pelo ensaio cometa.....	59
<b>Figura 15.</b> Representação gráfica dos valores de correlação de <i>Spearman</i> (R) entre as variáveis analisadas.....	60
<b>Figura 16.</b> Representação gráfica dos valores de p-valor associados às correlações de <i>Spearman</i> (R) entre as variáveis analisadas.....	61
<b>Figura 17.</b> Análise de Componentes Principais (PCA) dos biomarcadores não normalizados em indivíduos com diferentes estados glicêmicos e prática de atividade física.....	65
<b>Figura 18.</b> Análise de Componentes Principais (PCA) dos biomarcadores normalizados em indivíduos com diferentes estados glicêmicos e prática de atividade física.....	68
<b>Figura 19.</b> Distribuição dos indivíduos com diferentes estados glicêmicos e suas características genéticas e bioquímicas.....	69

## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Grupos amostrados por condição glicêmica, frequência de atividade física e sexo.....	30
<b>Quadro 2.</b> Medicamentos utilizados por pacientes com DM2.....	45
<b>Quadro 3.</b> Comorbidades e medicamentos associados a todos os grupos (DM2, Pré-DM, Controle).....	45

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Resultado individual das análises realizadas.....	37
<b>Tabela 2.</b> Frequência e distribuição do dano por tamanho da cauda do cometa, por classes, em diferentes grupos de participantes.....	41
<b>Tabela 3.</b> Distribuição percentual dos indivíduos por grupo e características demográficas e de risco de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	44
<b>Tabela 4.</b> Comparação entre os grupos com relação a dados antropométricos e bioquímicos de participantes com diferentes estados glicêmicos.....	46
<b>Tabela 5.</b> Dados representando média e mediana percentual de presença de micronúcleos (MN) nos indivíduos de cada grupo.....	55
<b>Tabela 6.</b> Variância explicada pelos Componentes Principais – Dados não normalizados....	64
<b>Tabela 7.</b> Cargas dos componentes principais (PC) para cada variável analisada com dados não normalizados. As cargas representam a correlação entre cada variável original e os componentes principais extraídos.....	64
<b>Tabela 8.</b> Variância explicada pelos Componentes Principais – Dados normalizados.....	66
<b>Tabela 9.</b> Cargas dos Componentes Principais com dados normalizados apresenta as cargas dos componentes principais (PC) para cada variável analisada.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Atenção Básica à Saúde
ADA	Associação Americana de Diabetes
ADIFI	Associação de diabéticos de Foz do Iguaçu
AGEs	Produtos Finais de Glicação Avançada
AKLP	Núcleo de saúde AKLP
ALT	Alanina Aminotransferase
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato Aminotransferase
BN	Células binucleadas
CA	Ensaio Cometa
Ca <sup>2+</sup>	Íon Cálcio
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
Controle não	Controle sem atividade física
Controle sim	Controle com atividade física
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DM2-não	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 sem atividade física
DM2-sim	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 com atividade física
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNA_CAUDA	Fragmentação do DNA na Cauda do Cometa (Ensaio Cometa)
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetracético ( <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i> )
ERDM2	Escore de risco para diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FA	Fosfatase alcalina
GJA	Glicemia de jejum alterada
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1 ( <i>Glucagon-Like Peptide 1</i> )
GLUT 4	Transportador de glicose do tipo 4
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HEPES	Tampão 4-(2-hidroxietil) -1-piperazinaetano-1-sulfônico ( <i>Buffering agent</i> )
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>

IMC	Índice de massa corporal
KCL	Cloreto de Potássio
M	Molar
mA	Miliampere
Mg <sup>2</sup>	Íon Magnésio
mL	Mililitro
mM	Mili molar
MN	Micronúcleo
MNL	Micronúcleos em linfócitos binucleados
MNM	Micronúcleos em células da mucosa bucal
MNS	Micronúcleos em eritrócitos
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
NADPH	Hidrogênio de fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo
NaOH	Hidróxido de Sódio
NH <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	Nitrato de Amônio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Solução Salina ( <i>Phosphate-Buffered Saline</i> )
PCA	Análise de Componentes Principais ( <i>Principal Component Analysis</i> )
pH	Potencial Hidrogeniônico
Pré-DM-não	Pré-diabetes sem atividade física
Pré-DM-sim	Pré-diabetes com atividade física
PRÉDM	Pré-diabetes
PROFILURB II	Centro de Saúde/Unidade Básica no bairro Profilurb II
RAGE	Receptor de produtos finais de glicação avançada ( <i>receptor for advanced glycation end-products</i> )
RNAs	Ácidos ribonucleicos
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio ( <i>Reactive Oxygen Species</i> )
RPM	Rotações por minuto
RPMI	Solução salina balanceada (BSS) baseada na série de meios celulares
SGLT2	Cotransportador Sódio-Glicose 2 ( <i>Sodium-Glucose Cotransporter 2</i> )
SUS	Sistema único de saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDG	Tolerância diminuída à glicose
TeG	Índice de triglicérides e glicose

TG	Triglicerídeos
TOTG	Teste de tolerância oral à glicose
Tris-HCL	Tris (hidroximetil)aminometano Cloridrato ( <i>Buffering agent</i> )
UBS	Unidade Básica de Saúde
UNIDEP	Centro Universitário de Pato Branco
UNIDEP	Centro Universitário de Pato Branco
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana
V	Volt
µg	Micrograma
µL	Microlitro

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>ix</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS.....</b>	<b>xi</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>xiii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 Referencial teórico.....</b>	<b>18</b>
1.1.1 Diabetes <i>mellitus</i> .....	18
1.1.2 Impacto da atividade física e exercício na regulação glicêmica e estresse oxidativo.....	21
1.1.3 Tratamento e estratégias do controle do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 adotados no Brasil.....	21
1.1.4 Genotoxicidade e sua relação com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	23
<b>1.2 Justificativa.....</b>	<b>26</b>
<b>1.3 Perguntas norteadoras.....</b>	<b>27</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1 Geral.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2 Específicos.....</b>	<b>28</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Aspectos éticos.....</b>	<b>29</b>
3.1.1 Coleta de informações e amostras.....	29
3.1.2 Escore de risco para desenvolvimento de DM2 – ADAPTADO.....	31
<b>3.2 Genotoxicidade.....</b>	<b>31</b>
3.2.1 Ensaio de Micronúcleos (MN).....	31
3.2.1.1 <i>Cultura de linfócitos para análise de micronúcleos em células binucleadas</i> .....	31
3.2.1.2 <i>Teste do micronúcleo em células esfoliativas da mucosa bucal</i> .....	32
3.2.1.3 <i>Teste do micronúcleo de eritrócitos por meio de esfregaço de sangue periférico</i> .....	33
3.2.1.4 <i>Contagem de Micronúcleos (MN)</i> .....	33
3.2.2 Ensaio Cometa.....	34
3.2.3 Avaliação Bioquímica.....	35
3.2.4 Análise Estatística.....	35
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1 Resultados individuais das análises realizadas.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2 Caracterização da amostra e parâmetros bioquímicos.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3 Biomarcadores de danos de DNA.....</b>	<b>53</b>

<b>4.4 Correlação entre as variáveis analisadas.....</b>	<b>59</b>
<b>4.5 Principais componentes que explicam a variância.....</b>	<b>63</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>5.1 Diabetes <i>mellitus</i> e sua relação com os parâmetros clínicos e metabólicos.....</b>	<b>70</b>
<b>5.2 Danos no material genético e sua relação com as variáveis analisadas.....</b>	<b>77</b>
<b>5.3 Impacto da atividade física na saúde de indivíduos com DM2 e na integridade do material genético.....</b>	<b>79</b>
<b>5.4 Limitações do estudo.....</b>	<b>86</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>87</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>106</b>
<b>Anexo A – Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>106</b>
<b>Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....</b>	<b>109</b>
<b>Anexo C – Questionário <i>Finrisk Diabetes Association</i> com adaptações.....</b>	<b>111</b>

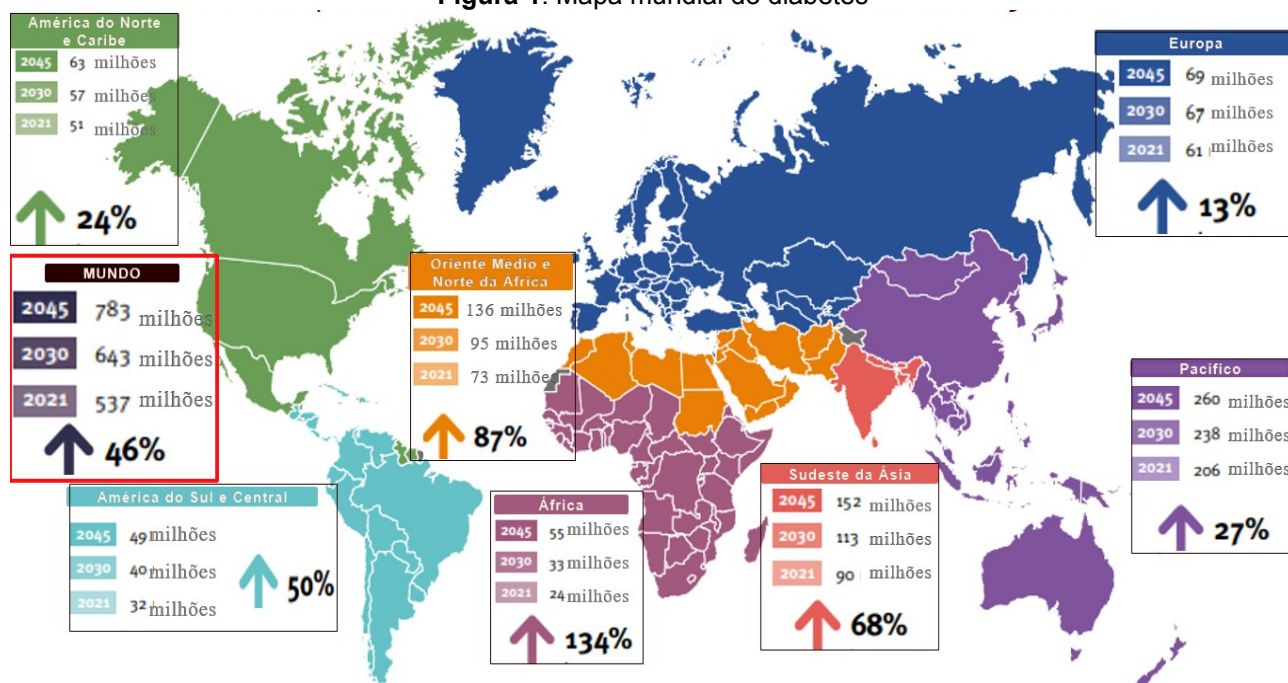
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Referencial teórico

### 1.1.1 *Diabetes mellitus*

O diabetes é uma das emergências de saúde globais que mais crescem no século XXI (Figura 1). Em 2021, foi estimado que 537 milhões de pessoas tivessem diabetes, sendo esperado que este número alcance 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045. O Brasil é o país com maior número de pessoas com diabetes da América Latina e o 6º no mundo com diagnósticos, com perspectiva de dobrar o número de pacientes com esta patogênese em 2045 ([IDF] *International Diabetes Federation*, 2021). A crescente prevalência de diabetes em todo o mundo é impulsionada por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo se deve, em grande parte, ao aumento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e dos fatores de risco relacionados, que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e falta de atividade física (Bertoluci *et al.*, 2022; 2020).

Figura 1. Mapa mundial do diabetes



Fonte: adaptado de IDF Diabetes Atlas (2021).

Atualmente são identificados quatro tipos principais desta patogênese, sendo: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e diabetes provocadas por condições específicas (Kumar; Abbas; Aster, 2010;

Silverthorn, 2017; GBD *et al.*, 2018; *International Diabetes Federation*, 2021; Rodacki *et al.*, 2023; 2024). Classificação em subtipos têm sido propostas, bem como outras classificações, levando em conta características clínicas como o momento do início do diabetes, a história familiar, a função residual das células beta, os índices de resistência à insulina, o risco de complicações crônicas, o grau de obesidade, a presença de autoanticorpos e eventuais características sindrômicas (Ahlqvist *et al.*, 2018; Who, 2019).

O DM2 corresponde a 90% de todos os casos de diabetes, sendo causado pelo estilo de vida inadequado e obesidade, que fazem com que exista comprometimento da ação da insulina (resistência periférica), assim como deficiência parcial de secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e alterações na secreção de incretinas. Normalmente os portadores apresentam características clínicas associadas à resistência à insulina, como acantose nigricans e hipertrigliceridemia (Cattin, 2016; Rodacki *et al.*, 2023; 2024; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024).

O hormônio insulina é fundamental para a regulação de glicose no sangue e também no funcionamento do metabolismo de proteínas e gordura. A insulina não apenas promove a captação de glicose pelos tecidos, mas também estimula a síntese de proteínas, gordura (lipogênese) e glicogênio (glicogênese). Esses efeitos anabólicos da insulina são importantes para o armazenamento e uso de energia (Pauli *et al.*, 2009; Mastrototaro & Roden, 2021). No desenvolvimento do DM2 ocorre inicialmente uma redução na resposta de ação da insulina, processo denominado resistência à insulina que está ligado a inflamação crônica e obesidade. Em resposta a essa resistência, cerca de 50% das células  $\beta$  pancreáticas aumentam a secreção de insulina, resultando em hiperinsulinemia. Com o tempo, a demanda constante sobre as células beta leva à sua disfunção e apoptose, resultando em uma secreção insuficiente de insulina. Além disso, a epigenética também contribui para mudanças na expressão das redes de genes subjacentes de resistência e insuficiência à insulina. A metilação do DNA, modificações de histonas e aumentos na expressão de RNAs não codificantes podem resultar em atividade transcricional reduzida de genes-chave das células  $\beta$ , contribuindo para a resistência à insulina e insuficiência das células beta. Este estado de hiperinsulinemia pode causar problemas como depleção no transportador de glicose do tipo 4 (GLUT 4), mudanças na ativação da proteína C quinase, liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e polióis e hexosaminas, o que gera aumento de mediadores inflamatórios e disfunção mitocondrial (Muoio & Newgard, 2008; Kumar, 2010; Praveen; Kumar; Tandon, 2015; Pappuswamy; Rajesh; Philip, 2020; Crisafulli *et al.*, 2020; Prasad *et al.*, 2022).

O desenvolvimento e a continuidade da hiperglicemia, ocorrem concomitante com a hiperglucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática de glicose, disfunção incretínica, aumento da lipólise e consequente aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção renal de glicose e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017; Rodacki *et al.*, 2023).

Os indivíduos com maior risco de desenvolvimento do DM2 incluem aqueles com glicemia de jejum alterada (GJA), tolerância diminuída à glicose (TDG) e, especialmente, aqueles com as duas condições combinadas. Esses indivíduos fazem parte de um grupo hoje conhecido segundo Organização Mundial de Saúde (OMS) como hiperglicemia intermediária, mas popularmente conhecida como termo pré-diabetes (*American Diabetes Association*, 2020; Moehlecke Iser *et al.*, 2021). A OMS avalia glicemia de jejum alterada (GJA) para pré-DM de 100-125 mg/dL e para DM2 com nível  $\geq$  126 mg/dL; e a glicemia do teste de tolerância oral à glicose de 2 horas (TOTG)  $\geq$  140 e  $<$  200 mg/dL. Isso representa uma prevalência de 7,5% de adultos brasileiros que manifestam pré-diabetes / hiperglicemia intermediária (Saeedi *et al.*, 2019; MUZY *et al.*, 2021; *American Diabetes Association*, 2021; Moehlecke Iser *et al.*, 2021). Os critérios diagnósticos vêm sendo debatidos nos últimos tempos e ainda não existe consenso sobre os limites para considerarem este estágio intermediário. No entanto, estudos prospectivos vêm utilizando a concentração de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério para prever o risco de desenvolvimento do DM, por apresentar forte correlação da HbA1c e desenvolvimento posterior do DM. O nível de 6,5% ou mais é um critério diagnóstico de DM, de acordo com Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), assim como o nível de HbA1 entre 5,7 e 6,4% para pré-diabetes (*Health Organization*, 2006; Selvin *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010; *American Diabetes Association*, 2014; Hostalek, 2019; *American Diabetes Association*, 2020; Pititto *et al.*, 2023; Rodacki *et al.*, 2024).

A detecção antecipada pode auxiliar indivíduos de alto risco e encaminhá-los para estratégias preventivas severas para um possível controle adequado do quadro clínico. Neste contexto, a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda acompanhamento de indivíduos assintomáticos que apresentem comorbidades como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemias, devido estarem relacionados a fatores de risco para o desenvolvimento para síndrome metabólica e pré-diabetes (*Health Organization*, 2006; *American Diabetes Association*, 2020). Uma das estratégias preventivas é a indicação da realização de atividades e exercícios físicos.

### **1.1.2 Impacto da atividade física e exercício na regulação glicêmica e estresse oxidativo**

O exercício e atividade física apresentam conceitos relacionados, no entanto possuem diferentes significados. A atividade física está relacionada a qualquer movimento corporal produzido pelos músculos no qual apresenta gasto energético, e inclui atividade do dia a dia, como atividades recreativas ou domésticas. O exercício é uma forma específica de atividade física, determinada por ser planejada, estruturada e realizada com o objetivo de melhorar ou manter a aptidão física. Esta última, refere-se a um conjunto de características, como força, flexibilidade e resistência. A associação destas atividades promove melhoria da qualidade de vida, redução do risco de doenças crônicas, obesidade, diabetes *mellitus* do tipo 2 e aumento da longevidade (Caspersen; Powell; Christenson, 1985; Reiner, 2013).

A prática regular de exercícios físicos, ao provocar a contração do músculo esquelético, extrai glicose do sangue e a utiliza como fonte de energia. Isso tem um impacto positivo na regulação dos níveis de glicemia, um fator crucial no manejo do DM2. O exercício físico melhora a sensibilidade à insulina e ajuda a controlar os níveis de glicose no sangue, reduzindo o risco de progressão para o DM2 e suas complicações associadas (Sousa; Santos; Pardono, 2014; Sylow *et al.*, 2017; Evans *et al.*, 2019; Ghafouri-Fard *et al.*, 2022; Maulida; Prajitno; Sulistiawaty, 2022; Michielsen *et al.*, 2022).

Até mesmo a caminhada pode ajudar a achatar a curva glicêmica. Quanto mais os músculos esqueléticos se contraem e absorvem glicose sem a necessidade de insulina, menor será o pico de glicemia, aliviando a sobrecarga do pâncreas em produzir insulina para lidar com a glicose restante (Gill; Herd; Hardman, 2002). A longo prazo, indivíduos com maior desregulação da glicose estão mais propensos a apresentar danos ao DNA acumulados ao longo do tempo (Donath & Shoelson, 2011; Evans *et al.*, 2019).

### **1.1.3 Tratamento e estratégias do controle do diabetes mellitus tipo 2 adotados no Brasil**

O tratamento de pacientes com DM2 no Brasil é oferecido através da Atenção Básica à Saúde (ABS) caracterizada como a introdução ao Sistema Único de Saúde (SUS), organização pública, gratuita e universal na qual qualquer cidadão brasileiro tem

como direito, com base na Constituição Federal de 1988 (Lavras, 2011). Esta promoção inclui rastreamento, diagnóstico e acompanhamento longitudinal e multidisciplinar com consulta clínica, oferecimento e/ou administração de medicamentos e de insumos para a automonitorização da glicemia capilar como também orientações de cunho não medicamentosa e cuidados adversos clínicos (Panarotto *et al.*, 2009; Brasil, 2013).

Atenção Básica à Saúde também atende aos casos de pré-diabetes por apresentarem alto risco de desenvolvimento do DM2, orientando-os principalmente sobre seus hábitos alimentares com consumo calórico de 1.200 a 1.800 kcal por dia e prática de exercícios físicos regulares que consistem em  $\geq 180$  minutos de atividade por semana. Ainda, a ABS oportuniza programas voltados para mudanças de estilo de vida, encaminhamento de especialistas, controle da glicose, monitoramento, reavaliação com glicemia de jejum, além de prevenir e atenuar complicações do progresso de pré-diabetes para DM2 com uso de fármaco (Brasil, 2013; 2006; Zand; Ibrahim; Patham, 2018).

O controle glicêmico é decisivo para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do DM. Existem atualmente muitas opções terapêuticas farmacológicas para tratar a hiperglicemia do DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e com segurança cardiovascular estabelecida, tal como a metformina. Recentemente, benefícios cardiovasculares e renais especialmente relacionados aos inibidores do SGLT2 (co-transportador sódio-glicose) e aos agonistas do receptor GLP-1 (Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1), vieram se somar ao potencial de tratamento e prevenção das complicações do DM2. As opções de tratamento, no entanto, precisam ser individualizadas de acordo com as características clínicas do paciente, considerando o risco de hipoglicemia, a tolerabilidade, os efeitos adversos e o custo (Bahia & Almeida-Pititto, 2024). Contudo, mudanças de estilo de vida devem ser recomendadas universalmente como base para o tratamento do diabetes, incluindo a prática de atividades físicas regulares, que possibilitam que a sensibilidade dos tecidos-alvo à insulina seja aumentada (Sousa; Santos; Pardono, 2014; Ghafouri-Fard *et al.*, 2022; Junior *et al.*, 2022; Maulida; Prajitno; Sulistiawaty, 2022; Michielsen *et al.*, 2022).

Apesar da Atenção Básica à Saúde (ABS) oferecer de forma gratuita o tratamento do controle do nível glicêmico, menos de 30% dos portadores de diabetes conservam os seus índices glicêmicos regulares, pois além de aderir ao uso farmacológico, é necessário que sejam seguidas práticas de atividades físicas e alimentação adequada, geralmente negligenciada (Panarotto *et al.*, 2009; Mendes, 2012; Maeyama *et al.*, 2020). A desregulação metabólica causa uma hiperglicemia que, junto com outros fatores, promove

a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses AGEs se ligam a receptores específicos (RAGE), ativando a NADPH oxidase, o que resulta em uma produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS). O excesso de ROS pode danificar o DNA celular, lipídios e proteínas, além de contribuir para o surgimento de desordens metabólicas relacionadas ao DM2 (Hopps *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2013; Perrone *et al.*, 2020).

Para avaliar os impactos dessas desordens metabólicas e o estado geral de saúde dos indivíduos com DM2, diversas técnicas bioquímicas são utilizadas. A dosagem de triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL) são fundamentais para monitorar o perfil lipídico dos pacientes, pois alterações nesses níveis estão frequentemente associadas a complicações cardiovasculares. A fosfatase alcalina (FA) é uma enzima cuja atividade elevada pode indicar problemas hepáticos ou ósseos. As enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são biomarcadores essenciais para avaliar a função hepática, pois níveis elevados dessas enzimas são indicativos de lesão ou inflamação hepática. Essas medições bioquímicas fornecem informações valiosas sobre o estado metabólico e a saúde dos pacientes, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e monitoramento da eficácia do tratamento (Albrink & Man, 1958; Senior, 2012; Farbstein & Levy, 2012; Guerrero-Romero, 2013; Srivastava *et al.*, 2013; Srivastava, 2018; Xie *et al.*; Nichols, 2019; Babic *et al.*, 2019; Son, Ha, Lee, 2021).

Estas desordens metabólicas levam a uma instabilidade genômica, associada a elevadas frequências de micronúcleos e de outros biomarcadores de danos ao DNA em linfócitos do sangue periférico e células bucais, sendo indispensável maiores investigações tanto para estabelecer um provável prognóstico quanto para entender e identificar se os danos genotóxicos realmente estão relacionados com a evolução clínica (Sardas *et al.*, 2001; Goldin *et al.*, 2006; Semba; Nicklett; Ferrucci, 2010; Toneline *et al.*, 2014; Praveen; Kumar; Tandon, 2015; Salimi; Broumand; Mozdarani, 2016; Banday; Sameer; Nissar, 2020; Kirsch-Volders *et al.*, 2020; Pappuswamy; Rajesh; Maria Philip, 2020; Perrone *et al.*, 2020; Deo; Fenech; Dhillon, 2021; Donnellan *et al.*, 2022).

#### **1.1.4 Genotoxicidade e sua relação com diabetes mellitus tipo 2**

A molécula de DNA pode ser alvo de diversos agentes causadores de anormalidades. Quando danos ao DNA ocorrem, estes podem ser reparados/tolerados, ou

as células são eliminadas por apoptose. Quando o evento é tolerado e não ocorre reparo do DNA, a célula segue viável, mas ocorrem anormalidades como as alterações cromossômicas, pré-mutações e mutações em genes (Roos & Kaina, 2013; Tiwari & Wilson, 2019).

Os ensaios micronúcleos (MN) são validados como indicadores de genotoxicidade e foram desenvolvidos para avaliar alterações cromossômicas numéricas e estruturais medidas como micronúcleos que se originam, respectivamente, de cromossomos inteiros e fragmentos de cromossomos que são excluídos dos núcleos durante a mitose. O ensaio de micronúcleos de células bucais esfoliadas é frequentemente usado porque é um método não invasivo e eficaz para medir a frequência de micronúcleos no tecido epitelial (Thomas *et al.*, 2009; Deo; Fenech; Dhillon, 2021). As células na mucosa bucal são importantes fontes de informações porque constituem a primeira barreira na rota de ingestão ou inalação e são capazes de metabolizar espécies reativas (Holland *et al.*, 2008; Bolognesi *et al.*, 2013; Bolognesi & Fenech, 2013; Toneline *et al.*, 2014). No entanto, o ensaio de micronúcleo de citocinese de linfócitos é a técnica mais amplamente utilizada e bem validada para medir os efeitos danosos do genoma em células sanguíneas induzidas por deficiências nutricionais, exposição química, radiação e suscetibilidade genética a doenças (Fenech *et al.*, 1999; Fenech, 2000; Fenech & Bonassi, 2011; Bolognesi *et al.*, 2013; Grindel *et al.*, 2017; Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

Os MN originam-se de fragmentos cromossômicos acêntricos que são causados por quebras de fitas de DNA (efeito clastogênico) e/ou de cromossomos atrasados inteiros que não completaram a migração anafásica da divisão celular (efeito aneugênico). No ensaio de micronúcleos de citocinese de linfócitos, os MN são pontuados especificamente em células binucleadas (BN) que completaram apenas uma divisão nuclear após cultura de células *ex vivo*, para permitir a expressão de danos no DNA como MN e evitar efeitos de confusão da variação na divisão celular (taxas entre doadores e entre ensaios). As células que completaram uma divisão nuclear são identificadas por sua aparência binucleada após o bloqueio da citocinese usando citocalasina-B que inibe a formação do anel de microfilamentos necessário para a citocinese, mecanismo pelo qual a célula se divide em duas células filhas após a divisão nuclear ser concluída (Degraasi; Tanzarella, 1988; Heddle *et al.*, 1991; Miller *et al.*, 1997; Bonassi *et al.*, 2007; Fenech, 2007; Fenech & Bonassi, 2011; Sommer; Buraczewska; Kruszewski, 2020; Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

Além destes, o ensaio cometa é um dos métodos mais populares para avaliar danos no DNA na população humana (Ostling & Johanson, 1984; Singh *et al.* 1988; Milić

*et al.*, 2021). Neste ensaio, caso haja dano ao DNA o mesmo encontra-se fragmentado, de modo que, durante a eletroforese, os fragmentos menores migram mais rapidamente em relação aos fragmentos maiores, formando uma espécie de cauda de cometa. Portanto, quando há um alto dano, muitos fragmentos de diversos tamanhos serão formados e migram por diferentes distâncias, o que não ocorre em células sem danos no DNA (Hartmann *et al.*, 1995; Navarrete *et al.*, 1997; Tice *et al.*, 2000; Hartmann *et al.*, 2003; Lorenzo *et al.*, 2013; Collins *et al.*, 2014; Møller, 2018; Milić *et al.*, 2021; Collins *et al.*, 2023).

Iniciativas colaborativas internacionais, como o projeto hCOMET, estabeleceram valores de referência para o nível de dano ao DNA em humanos, investigando o efeito de fatores do hospedeiro, estilo de vida e exposição a agentes genotóxicos e compararam diferentes fontes de variabilidade do ensaio. Como resultado desta análise, intervalos interquartis de quebras de fitas de DNA (que incluem sítios álcali-lábeis) foram relatados para intensidade da cauda, comprimento da cauda e momento da cauda (descritores do ensaio cometa). Ainda, foram descritos os efeitos de fatores intrínsecos (ou seja, sexo, idade, tabagismo, exposição ocupacional e obesidade) e extrínsecos (estação do ano, exposições ambientais, dieta, atividade física e consumo de álcool) no nível de dano ao DNA medido pelo padrão ou enzima-ensaio cometa modificado. Embora cada fator influencie pelo menos um ponto final do ensaio cometa, a evidência coletiva não indica que fatores isolados tenham um grande impacto (Collins *et al.*, 2014; Milić *et al.*, 2021). Porém, os estudos indicam que pacientes com diabetes têm níveis aumentados de quebras de fita de DNA e DNA danificado por oxidação (Møller; Stopper; Collins, 2020).

O campo de estudo em relação aos danos ao DNA e DM2 ainda está sendo bastante explorado, estudando como o estresse metabólico e inflamatório associado ao diabetes podem ocasionar instabilidade ao DNA, e comprometer os mecanismos de reparo do DNA. Considerando que a hiperglicemia dos pacientes de DM2 leva ao aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), provocam danos ao DNA a nível molecular de fita simples e dupla, também o aumento da produção de EROs nas mitocôndrias provoca disfunção ao DNA mitocondrial, o que pode comprometer a função celular e contribuir para resistências à insulina. Além de que estas espécies reativas ocasionam estresse oxidativo e podem acometer a inativação de enzimas de reparo do DNA (Merecz *et al.*, 2015; Deo *et al.*, 2020; Franzke; Schwingshackl; Wagner, 2020). A inflamação crônica associada ao DM2 na qual abrange a liberação de citocinas pró-inflamatórias também pode ocasionar danos diretamente ao DNA ou através da indução

de estresse oxidativo (Minamino *et al.*, 2009; Pezone *et al.*, 2023). É importante a continuidade de pesquisas para entender este mecanismo e desenvolver intervenções mais eficazes para proteger o DNA e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, além de entender se algum destes marcadores de danos de DNA pode ser utilizados como estratégia de acompanhamento de DM2 na ABS.

## 1.2 Justificativa

O Diabetes *mellitus* resulta em hiperglicemia, induz produtos finais de glicação avançada, que resultam em alta liberação de radicais livres de oxigênio reativos, debilita a função mitocondrial e produz uma condição cronicamente elevada de estresse oxidativo. Estes efeitos implicam em dano ao DNA e de outras proteínas, estando relacionadas ao avanço grave da patologia, além de estar associado como ponto de partida para o desenvolvimento de outras doenças como enfermidades cardiovasculares, câncer, insuficiência renal e comprometimento do reparo tecidual (Ruegsegger *et al.*, 2018; Pinti *et al.*, 2019; Deo; Fenech; Dhillon, 2021).

O controle glicêmico entre pacientes brasileiros com DM2 é ruim, principalmente quando comparado com dados de países de alta renda, principalmente em pacientes atendidos no sistema público de saúde, devido a complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos (Bertoluci *et al.*, 2020; 2022). Além disso, a incidência da patologia vem aumentando de maneira alarmante e acometendo pessoas cada vez mais novas no país e, diante deste cenário atual, os formuladores de políticas e profissionais de saúde estão envidando esforços para maximizar os programas existentes e criar novas estratégias de prevenção para modificar esse curso (Almeida-Pititto *et al.*, 2015).

Embora o risco de desenvolvimento do DM2 ao longo da vida seja alto, nossa capacidade em prever e prevenir o DM2 na população em geral ainda é limitada. Além disso, a efetividade da detecção precoce por meio de rastreamento em massa de indivíduos assintomáticos ainda não foi definitivamente comprovada. Neste contexto, a avaliação de danos a nível celular e molecular através de ensaios laboratoriais acessíveis, confiáveis e de baixo custo, tais como ensaio do cometa e micronúcleo em linfócitos de sangue periféricos, esfregaço sanguíneo e mucosa oral em indivíduos pré-diabéticos e diabéticos tipo II são indispensáveis para entender se os danos genotóxicos estão relacionados com o estabelecimento do diabetes *mellitus* tipo 2 e aos hábitos de vida dos

indivíduos (atividade física, sedentarismo, alimentação, etc), bem como para avaliar se estes dados podem ser utilizados como prognóstico da doença, como têm sido empregados em outras patologias. Nesse sentido, estudos nacionais são essenciais para compreender a realidade brasileira em relação ao DM2, contribuindo para a formulação de políticas públicas e estratégias de saúde mais eficazes (Banday; Sameer; Nissar 2020; Pappuswamy; Rajesh; Philip, 2020; Eremina *et al.*, 2021).

### **1.3 Perguntas norteadoras**

- indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e pré-diabetes que não praticam atividade física regular apresentam maior incidência de instabilidade genômica em comparação àqueles que se exercitam regularmente?
- indivíduos diabéticos que praticam atividade física apresentam mais danos genéticos do que indivíduos saudáveis, independentemente do status de atividade física?

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Avaliar a instabilidade genômica em sangue periférico e mucosa oral de indivíduos de 30 a 76 anos com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), pré-diabéticos e não diabéticos, residentes em Foz do Iguaçu, Paraná, que declararam praticar ou não atividades físicas regulares, considerando diferentes hábitos de vida e condições clínicas.

### 2.2 Específicos

- determinar os índices de danos ao DNA utilizando o ensaio cometa;
- determinar as frequências de micronúcleos em eritrócitos, linfócitos e mucosa oral;
- dosar marcadores bioquímicos rotineiramente utilizados na prática clínica na Atenção Básica de Saúde (triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) em indivíduos sem diabetes (grupos controle), portadores de DM2 e pré-diabéticos;
- comparar e verificar se existe correlação entre os valores obtidos nos ensaios genotóxicos, os marcadores bioquímicos e a prática de atividade física entre os grupos controle, portadores de DM2 e pré-diabéticos; e
- avaliar se os ensaios genotóxicos (micronúcleos e ensaio cometam) podem ser utilizados como biomarcadores na patologia DM2, com empregabilidade no rastreamento e acompanhamento da patologia na APS como estratégia complementar.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Aspectos éticos**

##### **3.1.1 Coleta de informações e amostras**

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em experimentação humana do Centro Universitário de Pato Branco – UNIDEP (CAAE: 59991422.7.0000.9727, parecer número 5.753.402) (Anexo A). O projeto foi divulgado para a população de Foz do Iguaçu, PR, por meio de redes sociais e também pela Secretaria de Comunicação da universidade federal da integração latino-americana (UNILA) e a amostragem por conveniência foi efetuada em três unidades básicas de saúde (PROFILURB II, Porto Belo, AKLP) e na Associação de Diabéticos de Foz do Iguaçu (ADIFI). Os indivíduos que manifestaram interesse em participar da pesquisa assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (Anexo B) e responderam a um questionário sobre informações biológicas, hábitos, estilo de vida e perfil clínico (Anexo C).

Esses indivíduos foram classificados primariamente entre portadores de DM2, pré-diabéticos e sem alteração glicêmica, de acordo com as informações disponíveis nos questionários. Uma segunda classificação foi relacionada à prática de atividade física e sedentarismo. Após essa primeira classificação, foram verificados aqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão/exclusão.

Foram adotados como critérios de inclusão dos grupos amostrais:

- a) DM2: idade entre 30 e 76 anos, com diagnóstico médico de diabético tipo 2, morador de Foz do Iguaçu, PR;
- b) pré-diabéticos (Pré-DM): idade entre 30 e 76 anos, com diagnóstico médico de pré-diabético, morador de Foz do Iguaçu, PR;
- c) pessoas sem alteração glicêmica (controle): idade entre 30 e 76 anos, morador de Foz do Iguaçu, PR.

Como critério de exclusão, foram utilizados: gestantes, diabéticos que não pertenciam ao tipo 2, vegetarianos e pessoas submetidas à cirurgia bariátrica. Os participantes foram inseridos na pesquisa aleatoriamente, até atingir o valor esperado de participantes, sendo contemplados aqueles que tinham os perfis mais parecidos em termos de classe medicamentosa anti-insulínica.

O índice de massa corporal (IMC) de cada participante foi calculado dividindo-se o peso (em kg) pelo quadrado da altura (em metros), resultando na classificação: Magreza

(< 18,5), Normal (18,5 – 24,9); Sobrepeso (25 a 29,9); Obesidade Grau I (30 – 34,9); Obesidade Grau II (35 – 39,9); Obesidade Grau III (> ou = 40) (OMS, 2024).

Com relação à prática de atividade física, os indivíduos foram agrupados, de acordo com autodeclaração, em: realizar atividade física regulares; não realizar atividade física (Quadro 1).

**Quadro 1.** Grupos amostrados por condição glicêmica, frequência de atividade física e sexo

Categoria	Atividade Física Autodeclarada	Total	Sexo
DM2	Realiza atividade física regular	21	Feminino: 11 Masculino: 10
DM2	Não realiza atividade física	14	Feminino: 6 Masculino: 8
Pré-diabético	Realiza atividade física regular	7	Feminino: 5 Masculino: 2
Pré-diabético	Não realiza atividade física	8	Feminino: 8 Masculino: 0
Sem alteração glicêmica	Realiza atividade física regular	15	Feminino: 11 Masculino: 4
Sem alteração glicêmica	Não realiza atividade física	13	Feminino: 10 Masculino: 3

**Fonte:** da autora, 2024.

Todos os voluntários, tanto do grupo controle quanto dos grupos amostrais, foram identificados anonimamente por um código numérico. Os indivíduos que se enquadraram nos critérios de classificação foram convidados para a realização da coleta dos materiais biológicos que foram realizadas nas unidades de saúde em que estão cadastrados. De cada indivíduo foi coletada: a) uma amostra de sangue (aproximadamente 5 ml cada) por punção venosa, que foi fracionada em dois tubos, um heparinizado e outro com ativador de coágulo; b) amostras de células da mucosa oral. Estas coletas foram feitas nas unidades básicas de saúde (PROFILURB II, Porto Belo, AKLP), na Associação de Diabéticos de Foz do Iguaçu (ADIFI) e na UNILA por um profissional capacitado, em uma sala individualizada e em condições de assepsia de acordo com a disponibilidade dos voluntários.

Todas as coletas de sangue foram realizadas em pacientes submetidos a um jejum de, no mínimo, 8 horas. A glicemia capilar foi aferida utilizando um glicosímetro Accu Chek Active.

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas, UNILA.

### **3.1.2 Escore de risco para desenvolvimento de DM2 – ADAPTADO**

O cálculo de análise de Escore de risco para DM2 (ERDM2), foi realizado de acordo com Lindström e Tuomilehto (2003), adaptado do original por não possuir a variável 'circunferência da cintura'. A partir das informações obtidas no questionário, cada variável é pontuada conforme os critérios abaixo:

a) Pontuação geral final: 1. Baixo Risco (0-5 pontos); 2. Risco Moderado (6-10 pontos); 3. Alto Risco (11-17 pontos);

b) Pontuação Detalhada por Variável:

b1. Idade: < 45 anos: 0 pontos; 45-54 anos: 2 pontos; 55-64 anos: 3 pontos; >64 anos: 4 pontos;

b2. Índice de Massa Corporal (IMC): < 25 kg/m<sup>2</sup>: 0 pontos; 25-30 kg/m<sup>2</sup>: 1 ponto; 30 kg/m<sup>2</sup>: 3 pontos;

b3. Histórico de Tratamento com Medicamentos Anti-hipertensivos: Não: 0 pontos; Sim: 2 pontos;

b4. Histórico de Glicose Elevada: Não: 0 pontos; Sim: 5 pontos;

b5. Atividade Física: Regular (pelo menos 30 minutos diários): 0 pontos; Irregular: 2 pontos;

b6. Consumo Diário de Frutas, Bagas ou Vegetais: Sim: 0 pontos; Não: 1 ponto.

## **3.2 Genotoxicidade**

### **3.2.1 Ensaio de Micronúcleos (MN)**

#### *3.2.1.1 Cultura de linfócitos para análise de micronúcleos em células binucleadas*

Os micronúcleos foram obtidos a partir da cultura de linfócitos do sangue periférico total, de acordo com a técnica descrita por Fenech (2000), com alterações de Santovito e Gendusa (2020).

Um total de 0,5 ml de plasma da amostra coletada e armazenada em tubo heparinizado foi transferido para frasco de cultura contendo 4,5 ml de RPMI 1640 com L-

glutamina e HEPES, 1 ml de soro fetal bovino, 150 µL de fitohemaglutinina e solução antibiótica estreptomicina (50 µg/mL) de penicilina (50 IU/mL). As culturas foram incubadas a 37°C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Após 44 horas de incubação, foi adicionado 18 µl de citocalasina B (6µg/mL) ao meio para bloquear a citocinese. Ao término de 72 horas, a cultura foi transferida para tubos de ensaio e centrifugada a 800 rpm por 5 minutos.

Após a centrifugação, foi efetuado o descarte do sobrenadante. Na sequência, foi adicionado 10 mL de solução hipotônica gelada (KCL 0,075 M) e realizado mais uma vez a centrifugação a 800 rpm por 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e foi adicionado 10 mL de fixador metanol/ácido acético na proporção de 3:1 com o acréscimo de 3 gotas de formaldeído e centrifugado por 5 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi descartado e este processo de fixação com metanol/ácido acético foi repetido por mais duas vezes. Então, após a última centrifugação e descarte do sobrenadante, o precipitado foi ressuscitado em 1,5 ml de fixador metanol/ácido na proporção de 3:1.

Para o preparo das lâminas, a suspensão foi gotejada com auxílio de pipeta Pasteur em lâmina limpa de vidro e após secas ao ar, coradas com Giemsa 5%, por 5 minutos e posteriormente lavadas em água corrente. Os linfócitos binucleados foram analisados em microscópio óptico.

### *3.2.1.2 Teste do micronúcleo em células esfoliativas da mucosa bucal*

Para coleta das amostras da mucosa oral foi efetuado um bochecho prévio com água para garantir uma assepsia da região bucal no intuito de evitar que a presença de bactérias ou outros achados pudessem interferir nas leituras. Na sequência, as células da mucosa oral (bochecha) foram coletadas utilizando uma escova citológica de cabeça pequena.

O material obtido da mucosa oral com auxílio da escova citológica foi transferido, imediatamente após a coleta, para uma lâmina limpa. Após 24 horas, foi efetuada a fixação com etanol absoluto por 10 minutos e as lâminas foram coradas com Giemsa 5% por 15 minutos e posteriormente lavadas em água corrente. As lâminas foram analisadas em microscópio óptico.

### 3.2.1.3 Teste do micronúcleo de eritrócitos por meio de esfregaço de sangue periférico

Na hora da coleta do sangue, foi realizada a preparação dos esfregaços de sangue periférico, transferindo uma gota de sangue para uma lâmina limpa. Com o auxílio de outra lâmina, foi feito o arraste por toda a extensão da lâmina, distribuindo o sangue de forma uniforme. Os esfregaços foram então deixados para secar ao ar, conforme descrito por Schlegel e colaboradores (1986).

As lâminas, após secas, foram fixadas em metanol absoluto por 20 minutos, seguido por uma lavagem em água corrente. Em seguida, foram coradas com Giemsa 5% diluído em tampão fosfato por 10 minutos e, por fim, foram novamente lavadas em água corrente. As preparações foram então observadas em microscópio óptico para análise dos eritrócitos micronucleados e demais células sanguíneas (Schlegel; Macgregor; Everson, 1986).

### 3.2.1.4 Contagem de Micronúcleos (MN)

Após o processamento das amostras em laboratório, de cada indivíduo foram analisados 50 linfócitos binucleados, 100 células do epitélio da mucosa oral e 2000 eritrócitos de esfregaço sanguíneo para o estabelecimento da frequência de micronúcleos, de acordo com a descrição de MN identificada na literatura (Heddle, 1973; Fenech *et al.*, 1999; Fenech, 2000; Fenech *et al.*, 2003; Bonassi *et al.*, 2009).

A análise ocorreu utilizando um microscópio de luz com ampliação de 1000×. As lâminas foram codificadas para que o processo ocorresse “às cegas”. Para a definição de um MN, foram utilizados critérios como a intensidade da cromatina e o padrão da coloração fossem similares ao núcleo principal; não apresentassem refringência; as bordas fossem identificáveis claramente, indicando a presença de uma membrana nuclear; fossem circulares ou ovais e separados do núcleo principal e não se sobrepusesse aos núcleos e fronteira micronuclear; fossem encontrados no mesmo plano óptico do núcleo principal; e quando estivessem dentro do mesmo citoplasma com o núcleo principal; diâmetro entre 1/16 até, no máximo, 1/3, dos núcleos principais (ou entre 1/256 a 1/9 da área de um dos núcleos principais). Para a análise de micronúcleo de eritrócitos foram considerados critérios adicionais a morfologia arredondada e os prováveis micronúcleos não poderiam sair de foco com outros grânulos encontrados fora das células.

As células com citocinese bloqueada que pudessem ser marcadas pela frequência de micronúcleos deveriam apresentar as seguintes características (Fenech, 1993; Fenech *et al.*, 2003): ser binucleadas; os dois núcleos em uma célula binucleada (BN) ter membranas nucleares aparentes e estar situados dentro do mesmo limite citoplasmático; os dois núcleos em uma célula BN deveriam ser aproximadamente iguais no tamanho e na intensidade da coloração; os dois núcleos dentro da célula poderiam estar unidos por uma fina ponte nucleoplasmática, cuja largura não poderia ser superior a um quarto do diâmetro do maior núcleo; os dois núcleos principais em uma célula BN poderiam tocar-se, mas o ideal seria que não se sobrepusessem; uma célula com dois núcleos sobrepostos poderia ser marcada somente se os limites de cada núcleo fossem distinguíveis; o limite citoplasmático ou membrana de uma célula BN deveria ser intacto e claramente distinguível do limite citoplasmático de células adjacentes.

### **3.2.2 Ensaio Cometa**

Para o ensaio do cometa, a partir de células do sangue periférico, foi utilizada a técnica alcalina descrita por Singh *et al.* (1988) com modificações (Speit & Hartmann, 1999; Brianezi; Camargo; Miot, 2009).

As lâminas de vidro foram mergulhadas em gel de agarose (1,5% em tampão PBS livre de Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup>) a 60°C e retiradas em seguida para formar uma película de agarose sobre a lâmina. Após a remoção do excesso da agarose com papel absorvente, as lâminas foram secas à temperatura ambiente para posterior utilização por 12 horas.

O sangue coletado e armazenado em tubo heparinizado (5 µl) foi misturado em uma solução de 250 µl de agarose LMP *low melting* diluída a 0,8% em PBS livre de Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup> a 37°C. Dessa mistura, 85 µl foram aplicados por toda a lâmina previamente revestida com o gel de agarose e coberta com lamínula, sendo mantido dessa forma a 4°C por 20 minutos.

Após a solidificação e adesão das células à agarose, foi removida a lamínula e as lâminas foram dispostas em uma cubeta vertical com solução de lise gelada (NaCl 2,5M; EDTA 100mM; Tris-HCL 10 mM) e protegida da luz por 24 horas. A solução de lise promoveu a remoção das membranas e proteínas nucleares das células sanguíneas, liberando material genético para o processo de eletroforese. Posteriormente, as lâminas foram lavadas com PBS e posicionadas na cuba de eletroforese, sendo submersas em um tampão alcalino (EDTA (1mM) e NaOH (300 mM) com pH >13) a uma temperatura de

4°C por 40 minutos. Após este período, foi iniciada a corrida de eletroforese a 4°C, por 20 minutos, com uma voltagem de 25 V e corrente de 300 mA. As lâminas foram então retiradas do tampão de eletroforese e foi utilizada uma solução tampão neutralizadora (Tris a 0,4M, pH 7,5) por 5 minutos e imediatamente lavadas com água destilada três vezes. Após a lavagem, as lâminas foram secas em temperatura ambiente e imersas em uma cubeta com etanol 100% por 10 minutos para fixação. Em seguida, foram novamente lavadas com água destilada por três vezes, secas a temperatura ambiente e armazenadas a 4°C (Singh *et al.*, 1988; Tice *et al.*, 2000).

Foram adicionados às lâminas 10 µL do intercalador de DNA iodeto de protídeo a 500ul de água destilada. A leitura foi realizada no microscópio de epifluorescência (Nikon Eclipse 80i). Foram analisados 30 cometas, a extensão de dano ao DNA foi expressa conforme a porcentagem de DNA migrado (%DNA\_CAUDA) e pode-se visualizar pela classe de 0 a 4 (0: nenhum dano visível, 1: dano de nível baixo, 2: dano moderado, 3: dano de nível alto e 4: dano máximo) utilizando o software ImageJ (Singh *et al.*, 1988; Tice *et al.*, 2000; Kumaravel & Jha, 2006).

### **3.2.3 Avaliação Bioquímica**

Para avaliação bioquímica, as amostras de sangue foram coletadas em tubos de coleta com ativador de coágulo. Posteriormente a coagulação, as amostras foram centrifugadas por 15 minutos a 5.000 rpm para retirada do soro utilizado nas análises bioquímicas. Foram realizadas as dosagens de triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (Códigos dos Kits: 1416; 1421; 3075; 3073 e 3123). Estas análises bioquímicas foram realizadas por testes enzimáticos-colorimétricos no equipamento Analisador Bioquímico BIO 2000, seguindo as instruções do fabricante.

### **3.2.4 Análise Estatística**

As informações obtidas dos questionários foram tabuladas a partir do escore de risco para desenvolvimento de DM2 adaptado e foi efetuada uma análise estatística descritiva. Análises estatísticas adicionais foram realizadas para examinar e avaliar a relação entre as variáveis clínicas, laboratoriais e hábitos de vida.

a) Variáveis qualitativas: Para avaliar a distribuição das características de todos os indivíduos, utilizamos o teste do qui-quadrado de proporções e os dados foram apresentados com frequência absoluta (n) e proporcional (%).

b) Variáveis quantitativas:

b1) Detecção de Outliers: Os dados fora da curva foram identificados utilizando o método dos quartis (IQR). Valores foram considerados outliers se estivessem abaixo do limite inferior ( $Q1 - 1.5 * IQR$ ) ou acima do limite superior ( $Q3 + 1.5 * IQR$ ).

b2) Teste de Normalidade: A normalidade dos dados foi verificada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Este teste foi aplicado para cada variável de interesse, tanto no conjunto total de dados quanto nos grupos específicos formados pelas combinações de 'grupo' e 'atividade física'.

b3) Análise de Variância (ANOVA) e Testes não Paramétricos: Para dados que apresentaram distribuição normal, foi realizada uma ANOVA de duas vias para verificar os efeitos das variáveis 'grupo' e 'atividade física' e sua interação. Em seguida, foi aplicado o pós-teste de Tukey para comparações múltiplas. Para dados que não seguiram a distribuição normal, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar os grupos. Em caso de significância, foi realizado o pós-teste de Dunn com ajuste de Bonferroni para múltiplas comparações.

Dados paramétricos foram apresentados com média  $\pm$  erro padrão. Dados não paramétricos foram apresentados com mediana  $\pm$  IQR, no entanto em discussão também foi-se trabalhado com média  $\pm$  erro padrão. Nível de significância,  $p < 0.05$ .

c) Correlação de Pearson: A correlação de Pearson foi calculada para avaliar a força e a direção das associações lineares entre variáveis contínuas. As correlações foram interpretadas da seguinte forma: Correlação Fraca:  $0.10 \leq |r| < 0.30$ ; Correlação Moderada:  $0.30 \leq |r| < 0.50$ ; Correlação Forte:  $|r| \geq 0.50$ . Nível de significância,  $p < 0.05$ .

d) Análise de Componentes Principais (PCA): A análise de componentes principais (PCA) foi realizada em um conjunto de dados coletados de 78 pacientes com DM2, pré-DM2 e o controle não diabéticas, considerando todas as variáveis. A PCA foi conduzida para identificar as direções principais de variação nos dados. Os dados foram padronizados antes da aplicação da PCA. A variância explicada por cada componente principal foi analisada para determinar o número de componentes necessários para explicar uma quantidade significativa de variância nos dados. As análises estatísticas foram realizadas pelo *software Python v3*.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados individuais das análises realizadas

Os resultados individuais de micronúcleo de eritrócitos, micronúcleos de mucosa oral, micronúcleos de linfócitos binucleados, danos ao DNA evidenciados no ensaio do cometa, dos exames bioquímicos e cálculo de risco para desenvolvimento de DM2 estão evidenciados na tabela 1 e os tipos das caudas do cometa estão evidenciados na tabela 2.

**Tabela 1.** Resultado individual das análises realizadas relacionadas à atividade física, testes genotóxicos, parâmetros bioquímicos e escore de risco de desenvolvimento de DM2

ID	Grupo	Atividade física	Sexo	Idade	IMC	MNS (número em 2000 eritrócitos)	MNM (número em cada 100 células)	MNL (número em cada 50 células binucleadas)	% DNA na cauda do cometa	Glicemia (mg/dL)	TG (mg/dL)	FA (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HDL (mg/dL)	ERDM2	Classificação risco
113	controle	não	Feminino	68	30,04	3	1	3		99	72,1	124,4	10	8	55,5	11	RA
114	controle	não	Feminino	47	29,74	0	0	1	16,4	112	57	124,4	50	8	38,9	6	RM
120	controle	não	Feminino	38	30,48	0	1	1		90	52,2	49,7	24	22	43,2	5	RB
122	controle	não	Feminino	60	32,88	0	0	0		91	103	58	17	8	42,5	10	RM
123	controle	não	Feminino	74	27,82	0	0		11,07	90	67,3	58	10	8	51,5	7	RM
131	controle	não	Feminino	57	23,59	1	0	0		84	51,5	124,4	5	5	45,9	7	RM
134	controle	não	Feminino	39	26,71	0	0			83	99,6	132,7	17	15	54,4	3	RB
135	controle	não	Feminino	69	23,03	1	1	1			117,5	107,8	10	10	38,8	8	RM
144	controle	não	Feminino	47	31,18	0	1	0		87	147,7	107,8	19	7	54,8	9	RM
146	controle	não	Feminino	30	20,24	0	1	1		88	42,6	91,2	8	3	34,8	2	RB
116	controle	não	Masculino	66	25,25	0	3	0	13,71	107	129,9	107,8	12	6		15	RA

136	controle	não	Masculino	37	32,91	0	0			70	86,6	116,1	38	8	49,6	5	RB
199	controle	não	Masculino	53	23,62	0	0	1	11,21	91	43,9	99,5	15	10	58,4	4	RA
			Média	52,69	27,50	0,38	0,62	0,80	13,10	91,00	82,38	100,14	18,08	9,08	47,36	7,08	
125	controle	sim-A	Feminino	38	27,39	0	2			91	118,9	141	15	10	66,1	3	RB
201	controle	sim-A	Feminino	60	36,63	0	0	0	21,82	90		116,1	10	8	48	10	RM
133	controle	sim-A	Masculino	63	30,72	1	0	0		69	96,9	124,1	10	10	41,2	10	RM
			Média	53,67	31,58	0,33	0,67	0,00	21,82	83,33	107,90	127,07	11,67	9,33	51,77	7,67	
138	controle	sim-B	Feminino	66	25,00	0	0	0		111	54,2	132,7	8	5	54,1	11	RA
139	controle	sim-B	Feminino	47	25,78	0	1			83	56,3	116,1	5	5	66,2	3	RM
141	controle	sim-B	Feminino	52	31,25	0	0	0		86	117,5	157,4	15	12	55,2	5	RB
142	controle	sim-B	Feminino	37	34,95	0	0	0		97	124,4	124,4	26	12	45,7	3	RB
145	controle	sim-B	Feminino	47	26,89	0	1	0		85	86,6	107	5	10	51,2	3	RB
189	controle	sim-B	Feminino	64	24,52	0	0	0	20,44	82	92	107,8	5	3	43,2	5	RB
193	controle	sim-B	Feminino	59	23,24	0	0	0	22,79	85	81,7	116,1	10	8	65,6	3	RB
194	controle	sim-B	Feminino	53	23,42	0	3	0	25,92	109	83,8	124,4	12	8	53,7	7	RM
126	controle	sim-B	Masculino	30	24,39	0	3			108	45,3	124,4	5	4	44	5	RB
130	controle	sim-B	Masculino	68	34,01	0	0	0		97	74,9	116,1	12	8	45,3	9	RM
143	controle	sim-B	Masculino	34	19,82	0	0	0		90	208,9	132,7	10	7	51,4	2	RB
121	controle	sim-B	Feminino	56	33,71	0	0	0		141	327,8	58	26	8		13	RA
			Média	51,08	27,25	0,00	0,67	0,00	23,05	97,83	112,78	118,09	11,58	7,50	52,33	5,75	
111	PreDM	não	Feminino	58,00	31,22	3,00	2,00	6,00	44,75	105,00	111,30	141,00	45,00	22,00	38,60	15,00	RA
112	PreDM	não	Feminino	43,00	28,08	6,00	9,00	3,00	34,73	103,00	148,40	107,80	19,00	22,00	49,40	10,00	RM
115	PreDM	não	Feminino	57,00	31,59	0,00	3,00	0,00		107,00	158,00	116,10	10,00	8,00	36,10	15,00	RA
117	PreDM	não	Feminino	41,00	30,48	2,00	1,00	1,00	25,37	122,00	158,70	116,10	5,00	5,00	57,40	7,00	RM
183	PreDM	não	Feminino	53,00	31,56	2,00	0,00	0,00	23,14	89,00	216,50	149,30	15,00	5,00	49,20	9,00	RM
185	PreDM	não	Feminino	74,00	28,52	0,00	0,00	0,00	30,53	118,00	114,70	116,10	15,00	10,00	59,00	12,00	RA
195	PreDM	não	Feminino	51,00	36,06	0,00	0,00	1,00	34,44	93,00	109,90	116,10	15,00	8,00	40,70	8,00	RM
200	PreDM	não	Feminino	67,00	25,22	0,00	0,00	1,00	26,16	97,00	94,80	107,80	8,00	10,00	49,30	7,00	RM

			Média	55,50	30,34	1,63	1,88	1,50	31,30	104,25	139,04	121,29	16,50	11,25	47,46	10,38	
127	PreDM	sim-A	Feminino	43,00	34,65	3,00	2,00	0,00		94,00	132,60	149,30	10,00	10,00	61,20	7,00	RM
140	PreDM	sim-A	Feminino	55,00	29,64	2,00	1,00	3,00		114,00	246,70	165,80	22,00	10,00	41,20	13,00	RA
184	PreDM	sim-A	Feminino	64,00		1,00	0,00	0,00	13,59	92,00	185,50	132,20	13,00	5,00	62,00	7,00	RM
198	PreDM	sim-A	Feminino	63,00	34,93	0,00	0,00	0,00	15,91	117,00	129,90	124,40				13,00	RA
91	PreDM	sim-A	Masculino	70,00	28,41	3,00	8,00	1,00	37,12	106,00	97,30	74,60	13,00	20,00	35,10	13,00	RA
			Média	59,00	31,91	1,80	2,20	0,80	22,21	104,60	158,40	129,26	14,50	11,25	49,88	10,60	
118	PreDM	sim-B	Feminino	40,00	38,57	1,00	2,00	2,00		84,00	105,80	132,70	13,00	5,00	40,90	3,00	RB
190	PreDM	sim-B	Masculino	68,00	26,95	0,00	0,00	0,00	34,95	132,00	135,30	99,50	22,00	18,00	42,60	12,00	RA
			Média	54,00	32,76	0,50	1,00	1,00	34,95	108,00	120,55	116,10	17,50	11,50	41,75	7,50	
76	DM2	não	Feminino	61,00	35,08	5,00		3,00	32,31	129,00	71,70	66,30	22,00	73,00	56,20	15,00	RA
81	DM2	não	Feminino	56,00	28,91	13,00	3,00		29,18	116,00	110,50	49,70	24,00	57,00	57,80	13,00	RA
85	DM2	não	Feminino	52,00	22,19	3,00	5,00	1,00	33,28	111,00	131,50	49,70		31,00	11,00	11,00	RA
89	DM2	não	Feminino	59,00	25,71	5,00	7,00	0,00	33,11	125,00	43,40	58,00		15,00	22,00	13,00	RA
90	DM2	não	Feminino	61,00	34,93	3,00	7,00	1,00	30,35	163,00	228,20	99,50	8,00	89,00	38,10	15,00	RA
95	DM2	não	Feminino	45,00	32,89	2,00	7,00	1,00	36,21	152,00	92,10	66,30	10,00	15,00	52,90	12,00	RA
80	DM2	não	Masculino	54,00	24,44	3,00		3,00	35,62	121,00	55,90	74,60	13,00	73,00	48,20	11,00	RA
83	DM2	não	Masculino	53,00	57,28	6,00	9,00	4,00	33,98	112,00	151,30	58,00			43,00	14,00	RA
84	DM2	não	Masculino	63,00	28,23	11,00	6,00	0,00	24,34	149,00	64,00	91,20		10,00	49,20	13,00	RA
103	DM2	não	Masculino	57,00	27,17	1,00	10,00	0,00	28,76	133,00	175,00	74,60	19,00	20,00	50,70	11,00	RA
106	DM2	não	Masculino	69,00	20,00	2,00	2,00	1,00		95,00	88,80	58,00	8,00	20,00	51,90	8,00	RM
107	DM2	não	Masculino	76,00	24,86	4,00	5,00	2,00		288,00	155,90	99,50	10,00	15,00	30,90	13,00	RA
108	DM2	não	Masculino	59,00	31,62	3,00	5,00	1,00		72,00	245,30	107,80	38,00	30,00	43,60	17,00	RA
110	DM2	não	Masculino	59,00	32,37	6,00	7,00	3,00	33,97	95,00	213,00	141,00	76,00	30,00	23,80	10,00	RM
			Média	58,86	30,40	4,79	6,08	1,54	31,92	132,93	130,47	78,16	22,80	36,77	41,38	12,57	
77	DM2	sim-A	Feminino	62,00	28,32	8,00	4,00	2,00	39,51	106,00	98,60	99,50	13,00	83,00	56,20	11,00	RA
82	DM2	sim-A	Feminino	63,00	41,19	7,00	3,00		27,81	120,00	150,00	82,90	12,00	73,00	46,90	15,00	RA
88	DM2	sim-A	Feminino	49,00	33,20		3,00	1,00		135,00	73,60	132,70			46,90	12,00	RA

92	DM2	sim-A	Feminino	64,00	34,58	6,00	6,00	2,00	43,19	113,00	92,70	82,90			37,70	13,00	RA
105	DM2	sim-A	Feminino	51,00	33,73	2,00	4,00	3,00	22,21	126,00	134,20	107,80	17,00	15,00	52,10	12,00	RA
79	DM2	sim-A	Masculino	57,00	27,64	5,00	4,00			158,00	359,80	58,00	40,00	89,00	29,80	13,00	RA
96	DM2	sim-A	Masculino	57,00	28,41	2,00	13,00	3,00	23,57	191,00	232,80	58,00		10,00	47,00	11,00	RA
109	DM2	sim-A	Masculino	38,00	38,42		2,00	3,00	34,49	113,00	139,50	165,80	99,00	35,00	47,40	10,00	RM
			Média	55,13	33,19	5,00	4,88	2,33	31,80	132,75	160,15	98,45	36,20	50,83	45,50	12,13	
86	DM2	sim-B	Feminino	52,00	28,23	4,00	12,00	3,00	27,42	160,00	161,80	82,90	17,00	26,00	47,00	10,00	RM
94	DM2	sim-B	Feminino	63,00	26,81	0,00	10,00	2,00	33,13	137,00	84,20	91,20		22,00	50,70	9,00	RM
97	DM2	sim-B	Feminino	56,00	25,39	3,00	3,00	4,00	34,93	259,00	178,90	116,10	12,00	20,00	58,50	11,00	RA
101	DM2	sim-B	Feminino	49,00	32,81	3,00	4,00	3,00	37,06	147,00	89,40	58,00	6,00	20,00	43,00	12,00	RA
102	DM2	sim-B	Feminino	51,00	33,76	1,00	15,00	2,00		115,00	139,40	49,70	40,00	36,00	46,20	12,00	RA
119	DM2	sim-B	Feminino	44,00	39,56	1,00	3,00	1,00		141,00	103,00	141,00	5,00	2,00	35,10	10,00	RM
75	DM2	sim-B	Masculino	31,00		6,00	4,00	3,00	30,90	111,00	136,10	41,40	17,00	110,00	42,90		RB
87	DM2	sim-B	Masculino	62,00	27,94	4,00	7,00		30,53	126,00	81,50	74,60	3,00		42,10	9,00	RM
93	DM2	sim-B	Masculino	61,00	38,35	2,00	4,00	0,00	34,19	126,00	233,50	82,90	15,00	20,00	44,60	13,00	RA
98	DM2	sim-B	Masculino	65,00	29,03		4,00	5,00		117,00	62,50	58,00	3,00	20,00	38,40	10,00	RM
99	DM2	sim-B	Masculino	64,00	31,77	0,00	10,00	1,00	39,32	137,00	132,50	41,40	17,00	36,00	39,80	11,00	RA
100	DM2	sim-B	Masculino	47,00	26,64	2,00	6,00	1,00	34,65	171,00	321,00	33,10	8,00	26,00	33,00	10,00	RM
104	DM2	sim-B	Masculino	57,00	29,92	4,00	3,00	2,00	20,52	148,00	153,90	66,30	6,00	20,00	51,80	9,00	RM
			Média	54,00	30,85	2,50	6,54	2,25	32,27	145,77	144,44	72,05	12,42	29,83	44,08	10,50	

**Legenda:** ID: Identificação de Indivíduos; DM2: Participantes diabéticos; Pre-DM: participantes pré-diabéticos; Controle: participantes que não possuem alteração glicêmica; IMC: índice de massa corporal; MNS: micronúcleo em eritrócitos; MNM: micronúcleo em mucosa oral; MNL: micronúcleo em linfócitos binucleados; TG: Triglicerídeos; HDL: lipoproteína de alta densidade; ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; FA: Fosfatase alcalina; ERDM2: Escore de risco de desenvolvimento de DM2; RA: Risco alto; RM: Risco moderado; RB: Risco baixo; Células em branco: valor não mensurado ou não analisado; Sim-A: menos de 30 minutos por dia ou menos de 4 horas por semana; Sim-B: mais de 30 minutos por dia ou mais de 4 horas por semana.

**Fonte:** da autora, 2024.

**Tabela 2.** Frequência e distribuição do dano por tamanho da cauda do cometa, por classes, em diferentes grupos de participantes

Id	Grupo	Atividade física	Frequência de dano 0 a cada 30 células analisadas	% de dano 0	Frequência de dano 1 a cada 30 células analisadas	% de dano 1	Frequência de dano 2 a cada 30 células analisadas	% de dano 2	Frequência de dano 3 a cada 30 células analisadas	% de dano 3	Frequência de dano 4 a cada 30 células analisadas	% de dano 4
114	controle	não	27	90%	3	10%	0	0%	0	0%	0	0%
116	controle	não	29	97%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
123	controle	não	28	93%	2	7%	0	0%	0	0%	0	0%
199	controle	não	30	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Média	28,5	0,95	1,5	0,05	0	0	0	0	0	0
189	controle	sim	17	57%	5	17%	5	17%	2	7%	1	3%
193	controle	sim	28	93%	2	7%	0	0%	0	0%	0	0%
194	controle	sim	15	50%	15	50%	0	0%	0	0%	0	0%
201	controle	sim	30	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
		Média	22,50	0,75	5,5	0,19	1,25	0,04	0,5	0,02	0,25	0,75%
111	PreDM	não	2	7,00%	19	63,00%	9	30,00%	0	0,00%	0	0,00%
112	PreDM	não	19	63,00%	11	37,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
117	PreDM	não	15	50,00%	11	37,00%	3	10,00%	1	3,00%	0	0,00%
183	PreDM	não	26	87,00%	1	3,00%	1	3,00%	1	3,00%	1	3,00%
185	PreDM	não	21	70,00%	9	30,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
195	PreDM	não	26	87,00%	4	13,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
200	PreDM	não	21	70,00%	8	27,00%	1	3,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Média	18,57	62,00%	9	30,00%	2	6,57%	0,29	0,86%	0,14	0,43%
91	PreDM	sim	11	37,00%	15	50,00%	4	13,00%	0	0,00%	0	0,00%
184	PreDM	sim	30	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
190	PreDM	sim	30	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
198	PreDM	sim	30	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

		Média	25,25	84,25%	3,75	0,125	1	0,0325	0	0	0	0,00%
76	DM2	não	27	90%	3	10%	0	0%	0	0%	0	0%
80	DM2	não	27	90%	2	7%	1	3%	0	0%	0	0%
81	DM2	não	22	73%	4	13%	2	7%	2	7%	0	0%
83	DM2	não	12	40%	8	27%	8	27%	2	7%	0	0%
84	DM2	não	13	43%	13	43%	3	10%	0	0%	1	3%
85	DM2	não	23	77%	7	23%	0	0%	0	0%	0	0%
89	DM2	não	15	50%	14	47%	1	3%	0	0%	0	0%
90	DM2	não	24	80%	4	13%	2	7%	0	0%	0	0%
95	DM2	não	13	43%	16	53%	1	3%	0	0%	0	0%
103	DM2	não	24	80%	6	20%	0	0%	0	0%	0	0%
106	DM2	não	7	26%	14	52%	4	15%	1	4%	1	4%
110	DM2	não	25	83%	3	10%	2	7%	0	0%	0	0%
		Média	19,33	64,58%	7,83	26,50%	2	6,83%	0,42	1,50%	0,17	0,58%
75	DM2	sim	30	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
77	DM2	sim	26	87%	3	10%	1	3%	0	0%	0	0%
79	DM2	sim	30	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
82	DM2	sim	22	73%	8	27%	0	0%	0	0%	0	0%
86	DM2	sim	25	83%	5	17%	0	0%	0	0%	0	0%
87	DM2	sim	17	57%	11	37%	1	3%	1	3%	0	0%
92	DM2	sim	22	73%	6	20%	2	7%	0	0%	0	0%
93	DM2	sim	23	77%	7	23%	0	0%	0	0%	0	0%
94	DM2	sim	23	77%	7	23%	0	0%	0	0%	0	0%
96	DM2	sim	28	93%	2	7%	0	0%	0	0%	0	0%
97	DM2	sim	24	80%	4	13%	2	7%	0	0%	0	0%
99	DM2	sim	5	17%	6	20%	15	50%	3	10%	1	3%

100	DM2	sim	21	70%	4	13%	5	17%	0	0%	0	0%
101	DM2	sim	16	53%	9	30%	4	13%	1	3%	0	0%
104	DM2	sim	25	83%	4	13%	1	3%	0	0%	0	0%
105	DM2	sim	26	87%	3	10%	1	3%	0	0%	0	0%
109	DM2	sim	15	50%	14	47%	1	3%	0	0%	0	0%
		Média	22,24	74,12%	5,47	18,24%	1,94	6,41%	0,29	0,94%	0,06	0,18%

**Legenda:** ID: Identificação dos Indivíduos; DM2: Participantes com Diabetes Tipo 2; Pre-DM: Participantes Pré-Diabéticos; Controle: Participantes com Glicemia Normal. A tabela apresenta a frequência de danos com base no tamanho da cauda do cometa, classificado em uma escala de 0 a 4: (0: Nenhum dano visível, 1: Dano de nível baixo, 2: Dano moderado, 3: Dano de nível alto, 4: Dano máximo). As colunas incluem a frequência de ocorrências para cada nível de dano, a porcentagem de dano correspondente, e a quantidade total de células analisadas para cada grupo e nível de dano.

**Fonte:** da autora, 2024.

#### 4.2 Caracterização da amostra e parâmetros bioquímicos

O estudo foi composto por 78 indivíduos, sendo 51 mulheres (65.3%) e 27 homens (34.6%) ( $\chi^2(1) = 7.384$ ;  $p = 0.007$ ). A prática de atividade física foi relatada por 43 participantes (55.1%), enquanto 35 (44.9%) não praticavam atividade física ( $\chi^2(1) = 0.82051$ ;  $p = 0.36516$ ) (Tabelas 1 e 3).

Em relação ao tabagismo, 23 participantes (29.5%) eram fumantes ou ex-fumantes, enquanto 55 (70.5%) nunca fumaram ( $\chi^2(1) = 13.128$ ;  $p = 0.00029$ ). De acordo com o escore de risco, uma parte significativa da amostra está em risco moderado (35,9%) a alto (43,6%) para desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 2, enquanto 20,5% têm risco baixo ( $\chi^2(2) = 6.462$ ;  $p = 0.03958$ ) (Tabela 3).

Dos 78 indivíduos estudados, 28 (35,90%) não eram diabéticos e formaram o grupo controle, 15 (19,23%) eram pacientes pré-diabéticos e 35 (44,87%) eram pacientes diabéticos ( $\chi^2(2) = 7.923$ ;  $p = 0.01902$ ) (Tabelas 1 e 3).

Dentre os 35 indivíduos diabéticos, 28 apresentavam parentes em primeiro grau com DM2. E com relação a atividade física, 13 realizavam mais de 30 minutos por dia ou mais de 4 horas por semana, 8 realizavam menos de 30 minutos por dia ou menos de 4 horas por semana de atividade física, enquanto 14 não realizavam nenhum tipo de atividade física.

**Tabela 3.** Distribuição percentual dos indivíduos por grupo e características demográficas e de risco de diabetes *mellitus* tipo 2

	N = 78	Total							
		Controles		pré-DM2		DM2			
		Prática de atividade física							
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Sexo	Mulher (51)	27 (62.79%)	24 (68.57%)	11 (73.33%)	10 (76.92%)	5 (71.43%)	8 (100%)	11 (52.38%)	6 (42.86%)
	Homem (27)	16 (37.21%)	11 (31.43%)	4 (26.67%)	3 (23.07%)	2 (28.57%)	0 (0.00%)	10 (47.62%)	8 (57.14%)
Tabagismo	Não fumantes (55)	31 (72.09%)	24 (68.57%)	12 (80.00%)	11 (84.62%)	4 (57.14%)	6 (75%)	15 (71.43%)	7 (50%)
	Fumante ou ex-fumante (23)	12 (27.91%)	11 (31.43%)	3 (20.00%)	2 (15.38%)	3 (42.86%)	2 (25%)	6 (28.57%)	7 (50%)
Classificação de risco para DM2 (ERDM2)	Baixo (16)	11 (25.58%)	5 (14.29%)	9 (60.00%)	5 (38.46%)	1 (14.29%)	0 (0.00%)	1 (4.76%)	0 (0.00%)
	Moderado (28)	14 (32.56%)	14 (40%)	4 (26.67%)	6 (46.15%)	2 (28.57%)	5 (62.5%)	8 (38.10%)	3 (21.43%)
	Alto (34)	18 (41.86%)	16 (45.71%)	2 (13.33%)	2 (15.39%)	4 (57.14%)	3 (37.5%)	12 (57.14%)	11 (78.57%)

**Legenda:** Grupos: Controle: Indivíduos sem diagnóstico de diabetes ou pré-diabetes. DM2: Indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2. Pré-DM2: Indivíduos diagnosticados com pré-diabetes. N (Número de indivíduos): Total de indivíduos em cada grupo. Homem: Percentual de homens em cada grupo. Mulher: Percentual de mulheres em cada grupo. Fumantes: Percentual de fumantes.

**Fonte:** da autora, 2024.

A maioria dos indivíduos DM2 declarou fazer uso de medicamento contínuo para redução da glicemia, sendo que 27 indivíduos utilizam Metformina e alguns declararam utilizar outros medicamentos, como Xigduo XR e Glifage XR (versão de liberação prolongada de metformina). Ainda, um indivíduo tomava um medicamento não especificado (Quadro 2). Além disso, 23 indivíduos faziam uso de anti-hipertensivos e 6 de diuréticos. Do total, 12 pacientes relataram fazer uso de suplementação alimentar.

Dos 15 participantes pré-diabéticos, 12 apresentaram parentes em primeiro grau com DM2 e com relação a atividade física, 2 indivíduos realizavam mais de 30 minutos por dia ou mais de 4 horas por semana, 5 realizavam menos de 30 minutos por dia ou menos de 4 horas por semana de atividade física, enquanto 8 não realizavam nenhum tipo de atividade física (Tabela 1).

**Quadro 2.** Medicamentos utilizados por pacientes com DM2

DM2 (Medicamentos)	Total
METFORMINA/GLIFAGE	27
Xigduo XR (contém metformina) + METFORMINA	1
5 Glifage XR (versão de liberação prolongada de metformina)	3
3 Xigduo (contém metformina)	1
Toma, mas não informou	1
Não toma	2

Fonte: da autora, 2024.

Entre os indivíduos do grupo pré-DM2, três relatam fazer uso contínuo de medicamentos para redução da glicemia, sendo a metformina o fármaco mais utilizado. Além disso, 8 indivíduos utilizavam anti-hipertensivos e 3 utilizavam diuréticos. Do total, 2 pacientes relataram fazer uso de suplementação alimentar.

O grupo controle foi composto por 28 participantes, 12 apresentavam parentes em primeiro grau com diabetes *mellitus*. Com relação a atividade física, 12 indivíduos realizavam mais de 30 minutos por dia ou mais de 4 horas por semana, 3 realizavam menos de 30 minutos por dia ou menos de 4 horas por semana de atividade física, enquanto 13 não realizavam nenhum tipo de atividade física (Tabela 1). Além disso, 18 indivíduos faziam uso de medicamentos de uso contínuo, principalmente anti-hipertensivos.

Alguns indivíduos, independente do grupo, apresentaram outras comorbidades e relatam utilizar medicamentos para controle (Quadro 3).

**Quadro 3.** Comorbidades e medicamentos associados a indivíduos dos grupos DM2, pré-DM, controle

Comorbidade	Medicamentos associados
Hipertensão arterial	Losartana, Espironolactona, Carvedilol, Hidroclorotiazida, Enalapril, Atenolol, Olmesartana, Propranolol, Captopril, Amlodipino, Nifedipina, Cilodipina, Trenolol
Doença cardíaca	Carvedilol, Espironolactona, Enalapril, Atenolol, Losartana, Propranolol, Captopril, Amlodipino, Nifedipina, Cilodipina, Trenolol
Dislipidemia	Sinvastatina
Transtornos da tireoide	Levotiroxina
Depressão/Ansiedade	Venlift OD (Venlafaxina), Setralina, Fluoxetina, Diazepam, Rivotril
Refluxo Gastroesofágico (DRGE)	Omeprazol
Artrite	Medicamento para artrite não especificado
Distúrbios de coagulação	Varfarina, Ácido Acetilsalicílico

Hiperplasia prostática benigna	Duomo
Doença arterial coronariana	Ácido Acetilsalicílico, Sinvastatina
Distúrbios do sono	Rivotril
Espasmos musculares	Ciclobenzaprina

Fonte: da autora, 2024.

A análise comparativa entre os grupos com relação a dados antropométricos e bioquímicos dos participantes com diferentes estados glicêmicos é apresentada na tabela 4.

**Tabela 4.** Comparação entre os grupos com relação a dados antropométricos e bioquímicos de participantes com diferentes estados glicêmicos

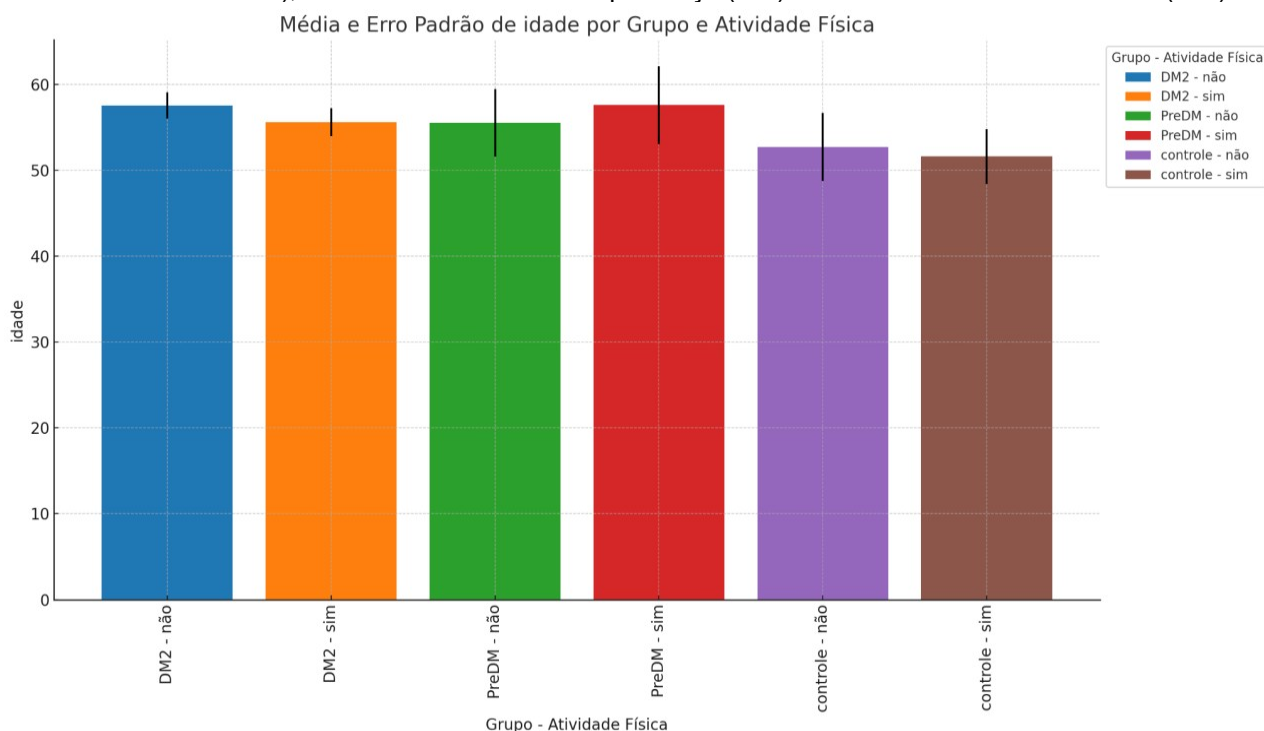
	Controles		Pré-diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Prática de atividade física						
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.87 ± 1.16	28.11 ± 1.31	30.34 ± 1.13	32.19 ± 1.85	28.06 ± 1.42	31.78 ± 1.06	0,1190
Idade	52,69± 3,94	51,60± 3,17	55,50± 3,95	57,57± 4,52	57,53± 1,63	55,60± 1,71	0,5526
Glicemia (mg/dL)	89.54± 3.11 <sup>a</sup>	91.64± 3.15 <sup>b</sup>	101.71± 3.67 <sup>c</sup>	105.57± 6.33	125.08± 6.21 <sup>a,b</sup>	134.9± 5.01 <sup>a,b,c</sup>	<0.0001
Triglicerídeos (mg/dL)	82.37 ± 9.61	86.04 ± 7.49	139.03± 14.02	120.18± 7.77	130.47± 17.73	130.42± 11.19	0,0130
HDL (mg/dL)	47.35 ± 2.24	52.20 ± 2.3	47.46 ± 2.97	47.16 ± 4.68	41.37 ± 3.82 <sup>F</sup>	44.62 ± 1.60	0,5984
Fosfatase alcalina (U/L)	107.8 (33.2) <sup>a</sup>	124.1 (8.30) <sup>a,b</sup>	116.1 (6.22) <sup>c</sup>	132.2 (29.05) <sup>a,e</sup>	70.45 (39.42) <sup>a,b,c,e</sup>	78.75 (35.27) <sup>a,b,e</sup>	# 0,0050
ALT (U/L)	12.00 (7.00)	10.00 (7.00)	15.00 (6.00)	13.00 (6.75)	13.00 (12.00)	12.00 (10.50)	# 0,2050
AST (U/L)	8.00 (1.50) <sup>a</sup>	8.00 (4.00) <sup>b</sup>	8.00 (3.75) <sup>c</sup>	10.00 (9.75)	30.00 (42.00) <sup>a,b,c</sup>	20.00 (6.00) <sup>a,b,c</sup>	# 0,0024
Escore de risco diabetes	7.0 (4.00) <sup>a</sup>	5.0 (6.50) <sup>b</sup>	9.5 (5.00)	12.0 (6.00)	13.0 (2.00) <sup>a,b</sup>	11.0 (2.00) <sup>a,b</sup>	# 0,0411

**Legenda:** IMC, índice de massa corporal. HDL, Lipoproteína de alta densidade. ALT, Alanina aminotransferase. AST, Aspartato aminotransferase. FA, Fosfatase alcalina. Dados paramétricos foram avaliados com ANOVA de duas vias, e pós teste de Tukey, e estão expressos com média ± erro padrão. #Dados não paramétricos foram testados com Kruskal Wallis e pós teste de Dunn, e estão expressos com mediana e (IQR). Nível de significância, p<0.05. As letras iguais apresentam as diferenças entre os grupos (p<0.05).

Fonte: da autora, 2024.

Com relação à idade, a análise de variância de duas vias (ANOVA) revelou que não houve diferença significativa entre os grupos ( $F(2,20) = 0,61$ ,  $p = 0,552$ ) e entre os participantes que praticam ou não atividade física regularmente ( $F(1,20) = 2,38$ ,  $p = 0,678$ ) (Figura 2).

**Figura 2.** Apresentação gráfica da média de idade e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

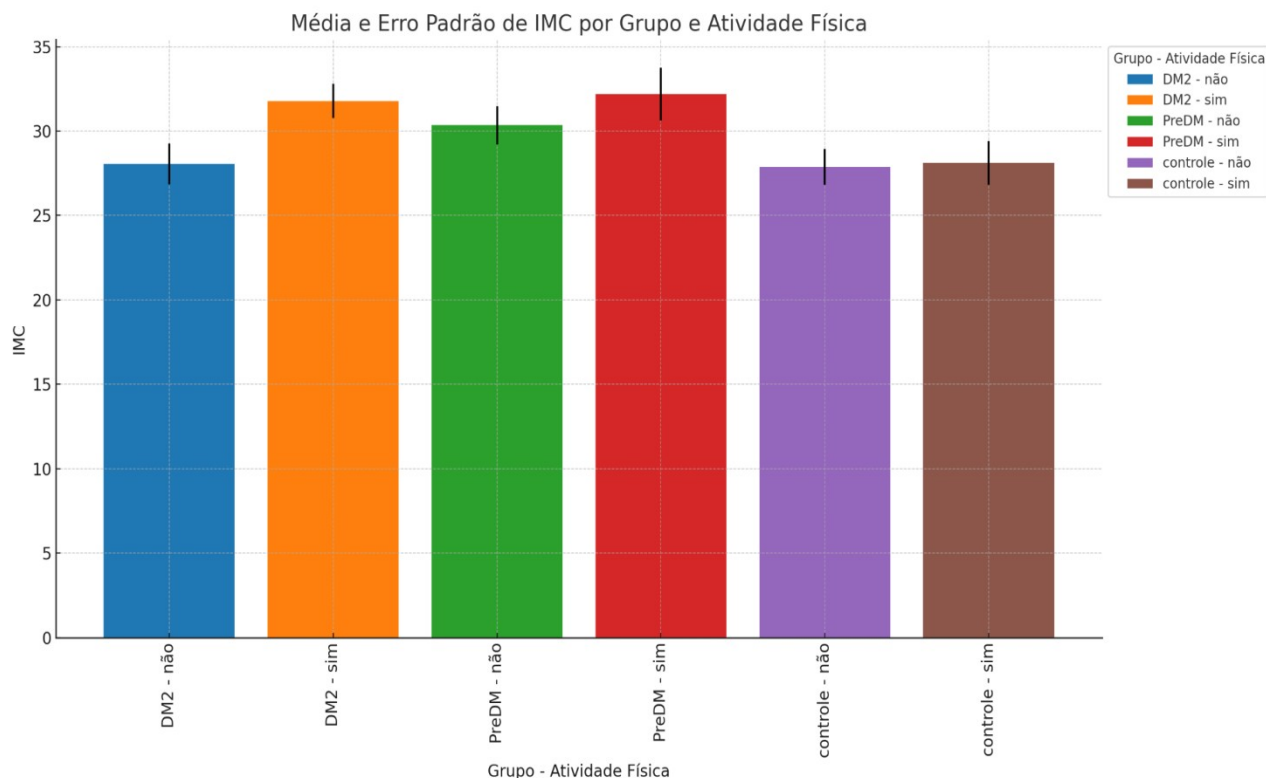
**Fonte:** da autora, 2024.

Com relação ao índice de massa corporal, não houve diferença significativa entre os grupos ( $F(2,20) = 2.37$ ,  $p = 0.1190$ ). Da mesma forma, não foram encontradas diferenças significativas na atividade física ( $F(1,20) = 0.93$ ,  $p = 0.345$ ) ou na interação entre grupo e atividade física ( $F(2,20) = 0.6503$ ,  $p = 0.5325$ ). As médias de índice de massa corporal entre os grupos são semelhantes, no entanto as médias de índice de massa corporal dos participantes que declaram praticar atividade física regularmente são mais altas do que as dos participantes que declararam não praticar atividade física (Figura 3).

Para o escore de risco para DM2 (ERDM2), os resultados da análise de Kruskal-Wallis revelaram uma diferença significativa no escore final entre os diferentes grupos ( $KW = 11,56$ ,  $p < 0.041$ ). Comparações pós-hoc usando o teste de Dunn com ajuste de Bonferroni mostraram diferenças significativas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física vs. Controle sem atividade física: ( $p = 0.020$ );
- DM2 sem atividade física vs. Controle com atividade física: ( $p = 0.008$ );
- DM2 com atividade física vs. Controle sem atividade física: ( $p = 0.038$ ); e
- DM2 com atividade física vs. Controle com atividade física: ( $p = 0.015$ ).

**Figura 3.** Apresentação gráfica da média do Índice de Massa Corporal (IMC) e erro padrão dos grupos de participantes, categorizados como diabéticos tipo 2 (DM2), pré-diabéticos e controles, estratificados conforme a presença (sim) ou ausência (não) de atividade física



**Legenda:** IMC: Índice de Massa Corporal. DM2-não: Participantes com diabetes mellitus tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

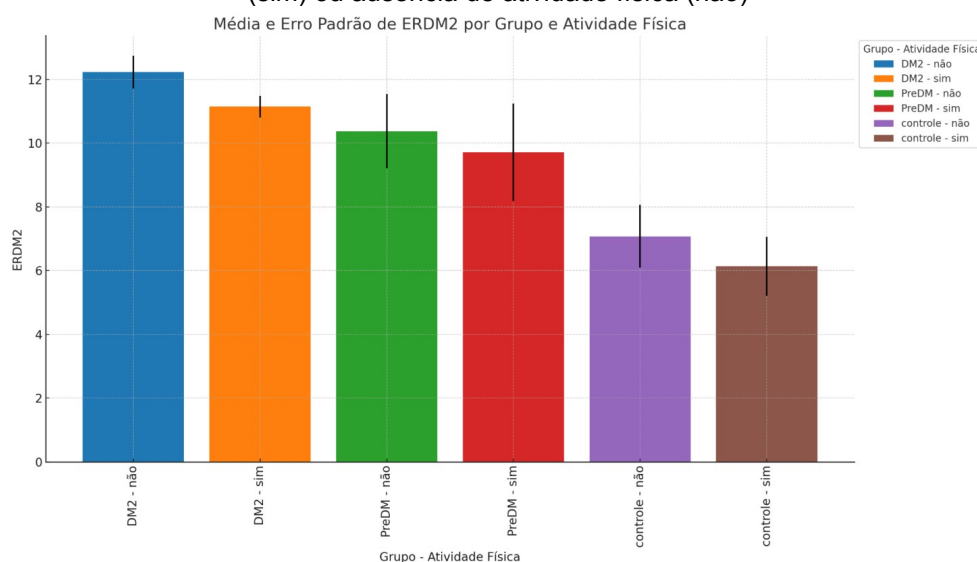
O grupo controle apresentou médias do escore de risco para DM2 mais baixas do que o grupo pré-DM2, seguido pelo grupo DM2 que apresentou a maior média. No entanto, os participantes que praticam atividade física mostraram médias mais baixas de escore de risco para DM2 em comparação com os não praticantes de atividade física (tanto no grupo DM2 quanto no grupo Pré-DM2 e controle), sugerindo uma possível associação positiva entre atividade física regular e níveis mais baixos de escore de risco para DM2 (Figura 4).

A análise de variância (ANOVA) revelou uma alta significância estatística para o fator grupo na variável glicemia ( $F_{(2,20)} = 21.79, p < 0.0001$ ), indicando diferenças significativas nos níveis de glicemia entre os grupos. No entanto, a atividade física ( $F_{(1,20)} = 0.59, p = 0.4477$ ) e a interação entre grupo e atividade física ( $F_{(2,20)} = 0.0668, p = 0.9355$ ) não mostraram significância estatística. Isso sugere que embora existam diferenças significativas nos níveis de glicemia entre os grupos, a prática de atividade física e a

interação entre os grupos e a atividade física não afetam significativamente esses níveis. O grupo controle apresentou médias de glicemia mais baixas do que o grupo pré-DM2, seguido pelo grupo DM2 com a média mais alta de glicemia. No entanto, os participantes que não praticam atividade física regular (tanto no grupo DM2 quanto no grupo Pré-DM2 e controle) apresentaram médias mais baixas de glicemia em comparação com aqueles que praticam atividade física regular (Figura 5).

Os níveis de triglicerídeos apresentaram uma significância estatística para os grupos ( $F_{(2,20)} = 5.42, p=0.0130$ ), porém os níveis de triglicerídeos e atividade física ( $F_{(1,20)} = 0,00, p=0.9988$ ) e entre grupos e atividade física ( $F_{(2,20)} = 0.10, p=0.9036$ ) não mostraram significância. O grupo controle apresentou médias mais baixas de triglicerídeos, em comparação ao grupo pré-DM2, seguido pelo grupo DM2 com a média mais alta de triglicerídeos. No entanto, dentro do grupo controle, a média mais alta foi observada nos participantes que praticam atividade física (86,04 mg/dL) em comparação com aqueles que não praticam (82,37 mg/dL). No grupo pré-DM2, ocorreu o inverso, onde os participantes que praticam atividade física apresentaram médias mais baixas (120,18 mg/dL) do que os que não praticam (139,03 mg/dL). No grupo DM2, as médias foram iguais (Figura 6).

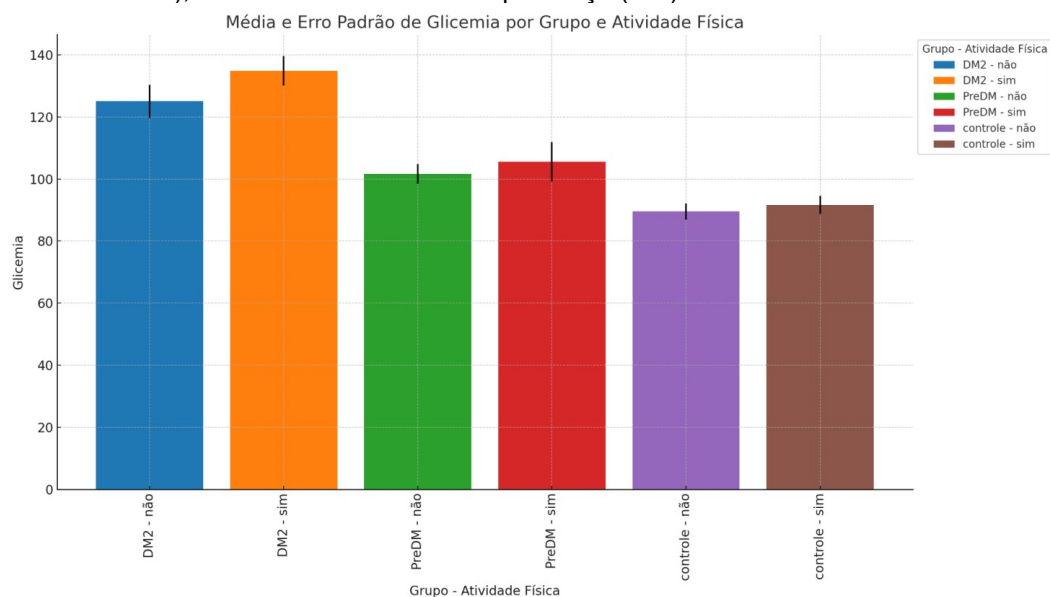
**Figura 4.** Representação gráfica da média de escore de risco para Diabetes *mellitus* tipo 2 (ERDM2) e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Mellitus Tipo 2. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

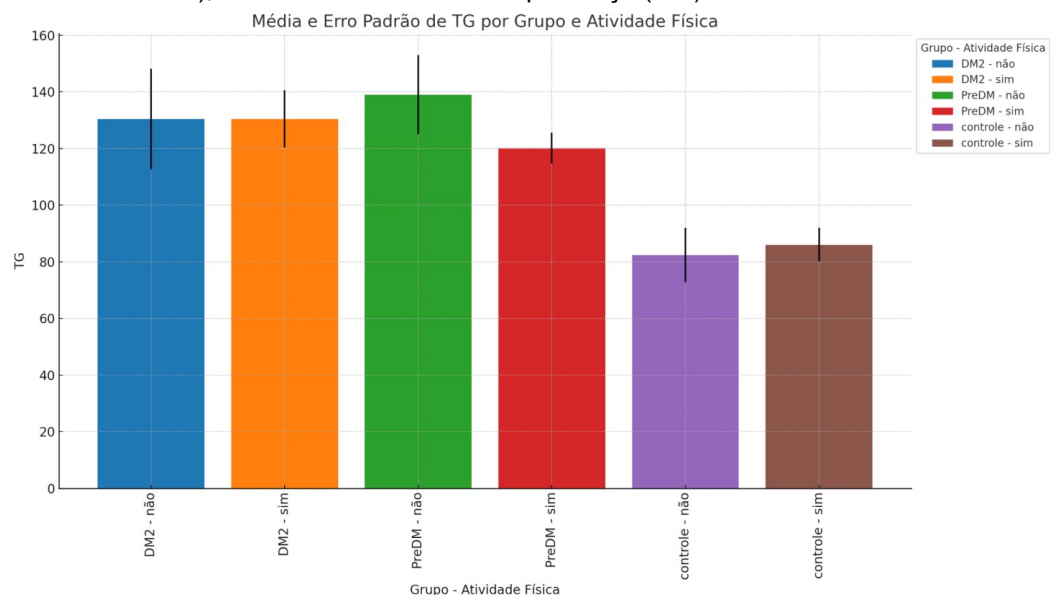
**Figura 5.** Apresentação gráfica da média de glicemia e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** Glicemia: nível de glicose no sangue. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

Fonte: da autora, 2024.

**Figura 6.** Apresentação gráfica da média de triglicerídeos e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** TG: Triglicerídeos. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

Fonte: da autora, 2024.

Diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram observadas sobre os níveis de fosfatase alcalina ( $KW = 16,72$ ,  $p < 0,0050$ ) e a atividade física tem um impacto significativo, especialmente ao comparar os grupos DM2 e pré-DM2 com aqueles que praticam atividade física. As diferenças foram observadas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física vs. PréDM2 com atividade física ( $p = 0.006$ );
- DM2 com atividade física vs. PréDM2 com atividade física ( $p = 0.009$ );
- DM2 sem atividade física vs. Controle com atividade física ( $p = 0.009$ ); e
- DM2 com atividade física vs. Controle com atividade física ( $p = 0.015$ ).

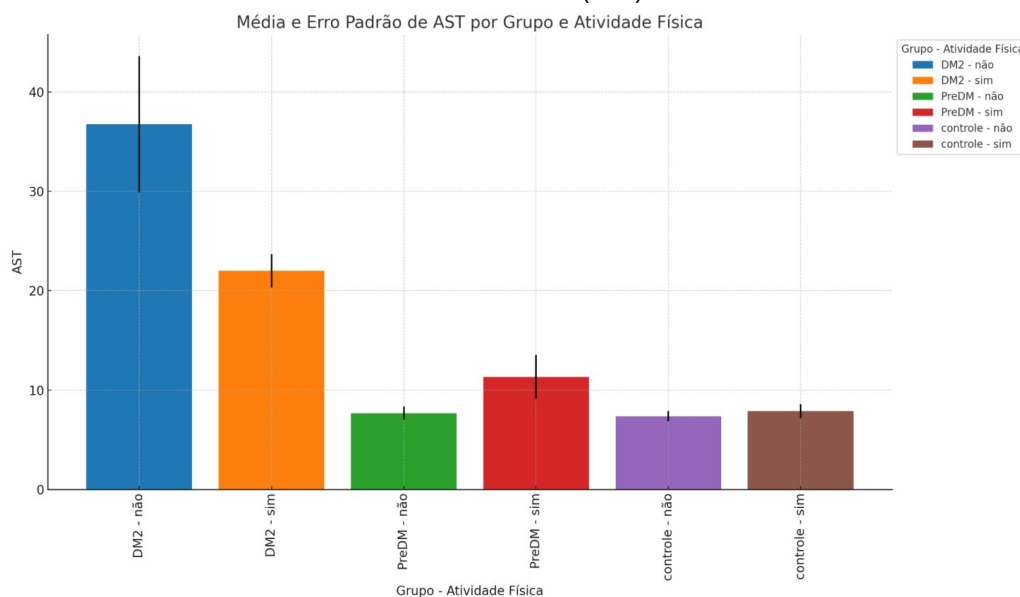
Para níveis de aspartato aminotransferase (AST), diferenças significativas também foram observadas entre os grupos ( $KW = 18.39$ ,  $p < 0.0024$ ). As diferenças foram observadas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física vs. Controle sem atividade física ( $p = 0.011$ );
- DM2 sem atividade física vs. Controle com atividade física ( $p = 0.052$ );
- DM2 com atividade física vs. Controle sem atividade física ( $p = 0.008$ ); e
- DM2 com atividade física vs. Controle com atividade física ( $p = 0.001$ ).

O grupo controle e o pré-DM2 sem atividade física apresentaram médias de aspartato aminotransferase mais baixas (7,66 U/L) do que o grupo DM2 e os participantes de pré-DM2 com atividades físicas (11,33 U/L). No grupo DM2, observou-se uma diferença maior de médias entre os que praticam (22 U/L) e os que não praticam atividade física (36,76 U/L) (Figura 7).

Para lipoproteína de alta densidade não houve diferenças significativas entre os grupos ( $F_{(2,20)} = 0,52$ ,  $p = 0.0598$ ), nem diferença significativa da prática de atividade física ( $F_{(1,72)} = 1.16$ ,  $p = 0.2849$ ) ou interação entre grupo e atividade física ( $F_{(2,72)} = 0.3122$ ,  $p = 0.7328$ ). No entanto, observou-se que a média do grupo controle que pratica atividade física é mais alta do que a do grupo controle que não pratica atividade física. Além disso, os participantes que praticam atividade física mostraram médias mais elevadas de lipoproteína de alta densidade em comparação com aqueles que não praticam atividade física em todos os grupos estudados (controle, pré-DM2 e DM2), sugerindo uma possível associação positiva entre atividade física regular e níveis mais altos de lipoproteína de alta densidade (Figura 8).

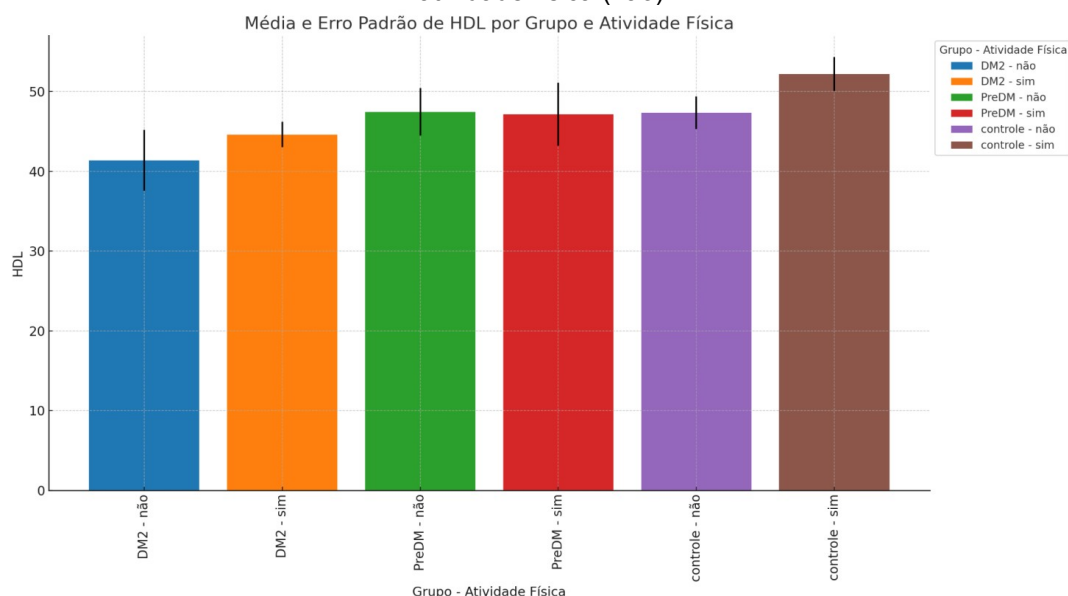
**Figura 7.** Apresentação gráfica da média de aspartato aminotransferase e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** as categorias são descritas: AST: Aspartato Aminotransferase. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

**Figura 8.** Apresentação gráfica da média de lipoproteína de alta densidade e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)

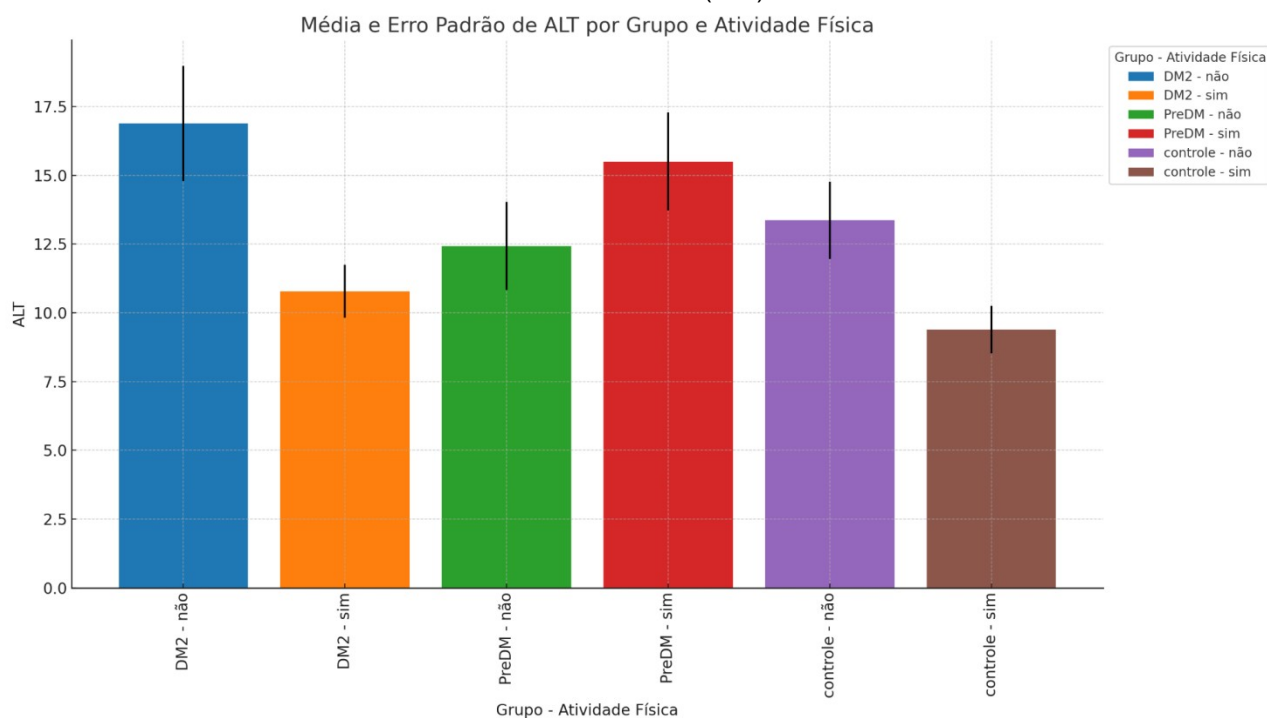


**Legenda:** HDL: Lipoproteína de Alta Densidade (Colesterol "Bom"). DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de alanina aminotransferase entre os grupos (KW=7.21;  $p=0.205$ ). No entanto, observou-se que, tanto no grupo DM2 quanto no grupo controle, os indivíduos não praticantes de atividade física tendem a apresentar médias mais altas de alanina aminotransferase em comparação aos praticantes de atividade física. Isso sugere que a prática de atividade física regular pode estar associada a níveis mais baixos de alanina aminotransferase, especialmente entre os indivíduos com DM2 e no grupo controle. Porém, ocorreu o inverso entre o grupo pré-diabéticos, que apresentou médias mais altas nos participantes que praticam atividade física (Figura 9).

**Figura 9.** Apresentação gráfica da média de alanina aminotransferase e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** ALT: Alanina Aminotransferase (Enzima Hepática). DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

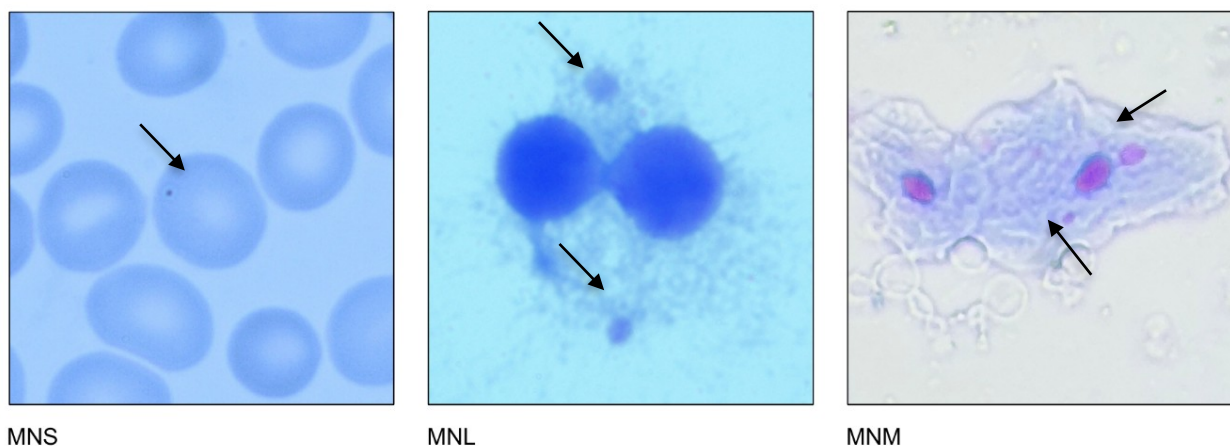
**Fonte:** da autora, 2024.

### 4.3 Biomarcadores de danos de DNA

Os biomarcadores de danos de DNA do tipo micronúcleo em eritrócitos, micronúcleos em linfócitos binucleados e micronúcleo em mucosa (Figura 10) não

seguiram distribuição normal, sendo então utilizado o teste de Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunn com ajuste de *Bonferroni* para múltiplas comparações.

**Figura 10.** Apresentação de células representando micronúcleo em eritrócitos (MNS), micronúcleos em linfócitos binucleados (MNL) e micronúcleo em mucosa (MNM)



**Legenda:** MNS: Micronúcleo de eritrócito. MNL: Micronúcleo de linfócito. MNM: Micronúcleo de células de mucosa oral.

**Fonte:** da autora, 2024.

Para micronúcleo em eritrócitos (MNS) foi observada diferença significativa entre os grupos na média de micronúcleos (KW=21,45; P=0.0001) (Tabela 5). Tanto DM2 sem atividade física quanto DM2 com atividade física, diferem significativamente de controle sem atividade física e controle com atividade física. As diferenças foram observadas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física ( $3,583 \pm 0,46$ ) e controle sem atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p = 0,0114$ );
- DM2 sem atividade física ( $3,583 \pm 0,46$ ) e controle com atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p = 0,0037$ );
- DM2 sem atividade física ( $3,583 \pm 0,46$ ) e pré-DM sem atividade física ( $1 \pm 0,48$ ) ( $p = 0,0273$ );
- DM2 com atividade física ( $3,333 \pm 0,65$ ) e controle sem atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p = 0,0075$ );
- DM2 com atividade física ( $3,333 \pm 0,65$ ) e controle com atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p = 0,0014$ ); e
- DM2 com atividade física ( $3,333 \pm 0,65$ ) e pré-DM sem atividade física ( $1 \pm 0,48$ ) ( $p = 0,0192$ ).

O grupo controle não apresentou presença de micronúcleo em eritrócitos, enquanto que o grupo DM2 sem atividade física teve média mais alta de micronúcleo em eritrócitos, indicando maior instabilidade genômica em comparação com DM2 que não pratica atividade física. O grupo pré-DM apresentou média mais baixa de MN que o grupo DM2. E o grupo pré-DM2 que pratica atividade física teve média mais alta de micronúcleo em eritrócitos que o grupo de pré-DM que não pratica atividade física (Figura 11).

**Tabela 5.** Dados representando média e mediana percentual de presença de micronúcleos (MN) nos indivíduos de cada grupo

	Controles		Pré-diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Prática de atividade física						
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	
MNS (eritrócitos)	0 ± 0 0%	0 ± 0 0%	1 ± 0,48 0%	1,42 ± 0,48	3,583 ± 0,46	3,333 ± 0,65	# p=0.0001
MNS (eritrócitos)	0 (33,2) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	0 (2) <sup>c</sup>	1 (2)	3 (2,25) <sup>a,b,c</sup>	3 (2,75) <sup>a,b,c</sup>	
MNM (mucosa)	0,416 ± 0,14	0,307 ± 0,17	0,857 ± 0,45	0,6 ± 0,4	6,083 ± 0,65	5,45 ± 0,72	# p=0.0001
MNM (mucosa)	0 (1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	0 (1,5) <sup>c</sup>	0 (1) <sup>d</sup>	6,5 (2) <sup>a,b,d</sup>	4 (3,25) <sup>a,b,c,d</sup>	
MNL (linfócitos)	0,55 ± 0,17	0 ± 0	0,85 ± 0,40	0,85 ± 0,45	1,53 ± 0,36	2,27 ± 0,28	# p=0.0098
MNL (linfócitos)	1 (1) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>b</sup>	1 (1)	0 (1,5)	1 (2)	2 (1,75) <sup>a,b</sup>	
DNA_CAUDA (ensaio cometa)	13,09 ± 1,25	22,74 ± 1,16	31,30 ± 2,80	25,39 ± 6,17	31,91 ± 1,05	32,08 ± 1,61	p = 0,0411
DNA_CAUDA (ensaio cometa)	12,46 (3,20) <sup>a</sup>	22,30 (2,09)	30,53 (8,81) <sup>b</sup>	25,43 (20,16) <sup>c</sup>	33,11 (4,20) <sup>a,b,d</sup>	33,66 (7,75) <sup>a,b,c,d</sup>	

**Legenda:** MNS: micronúcleo em eritrócitos. MNM: micronúcleo em mucosa. MNL: micronúcleo em linfócitos binucleados. DNA\_CAUDA: Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda). Dados paramétricos foram avaliados com ANOVA de duas vias, e pós teste de Tukey e os dados apresentados são #Dados não paramétricos foram testados com Kruskal Wallis e pós teste de Dunn, e ambos estão expressos como mediana e (IQR) e também em média ± erro padrão. Nível de significância, p<0.05. As letras iguais apresentam as diferenças entre os grupos e atividade física (p<0.05). Os valores apresentados representam a média e mediana percentual de presença de micronúcleos (MN) nos indivíduos de cada grupo.

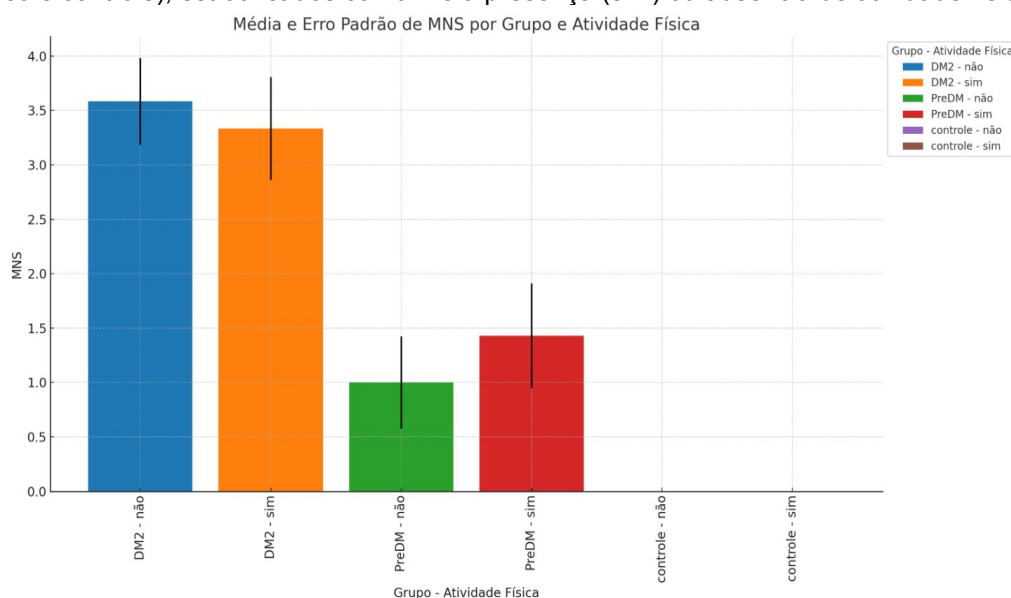
Fonte: da autora, 2024.

Diferença significativa entre os grupos também foi observado em micronúcleos em mucosa (MNM) (KW=25,21, p=0.0001) (Tabela 5). Tanto DM2 sem atividade física quanto o DM2 com atividade física diferem significativamente de pré-DM2 sem atividade física, pré-DM2 com atividade física, controle sem atividade física e controle com atividade física. As diferenças foram observadas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física (6,083 ± 0,65) e pré-DM2 com atividade física (0,6 ± 0,4) (p = 0.0178);

- DM2 sem atividade física ( $6,083 \pm 0,65$ ) e controle sem atividade física ( $0,416 \pm 0,14$ ) ( $p = 0.0124$ );
- DM2 sem atividade física ( $6,083 \pm 0,65$ ) e controle com atividade física ( $0,307 \pm 0,17$ ) ( $p < 0.0006$ );
- DM2 com atividade física ( $5,45 \pm 0,72$ ) e pré-DM2 sem atividade física ( $0,857 \pm 0,45$ ) ( $p = 0.0073$ );
- DM2 com atividade física ( $5,45 \pm 0,72$ ) e pré-DM2 com atividade física ( $0,6 \pm 0,4$ ) ( $p = 0.0160$ );
- DM2 com atividade física ( $5,45 \pm 0,72$ ) e controle sem atividade física ( $0,416 \pm 0,14$ ) ( $p = 0.0106$ ); e
- DM2 com atividade física ( $5,45 \pm 0,72$ ) e controle com atividade física ( $0,307 \pm 0,17$ ) ( $p < 0.0002$ ).

**Figura 11.** Apresentação gráfica da média de MNS e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



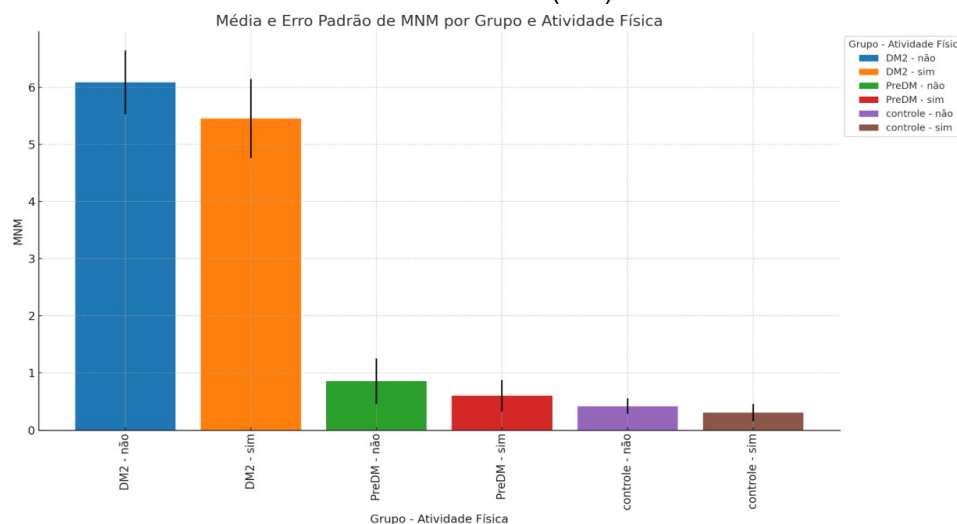
**Legenda:** MNS: Micronúcleo em eritrócitos. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

O grupo DM2 apresentou a média mais alta de micronúcleo em mucosa dentre todos os grupos e o DM2 que não pratica atividade física obteve uma média de micronúcleo em mucosa significativamente maior em comparação com os participantes que pratica atividade física. Isso sugere que a falta de atividade física está associada a um aumento nos danos ao DNA em pacientes com DM2. O grupo controle apresentou as

médias mais baixas comparadas aos outros grupos e o grupo DM2 apresentou a maior média de micronúcleo em mucosa. Os participantes pré-DM2 que não praticam atividade física apresentaram média mais alta de micronúcleos que o grupo de pré-DM2 que praticam atividade física (Figura 12).

**Figura 12.** Apresentação gráfica da média de micronúcleo em mucosa e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** MNM: Micronúcleos em Mucosa. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

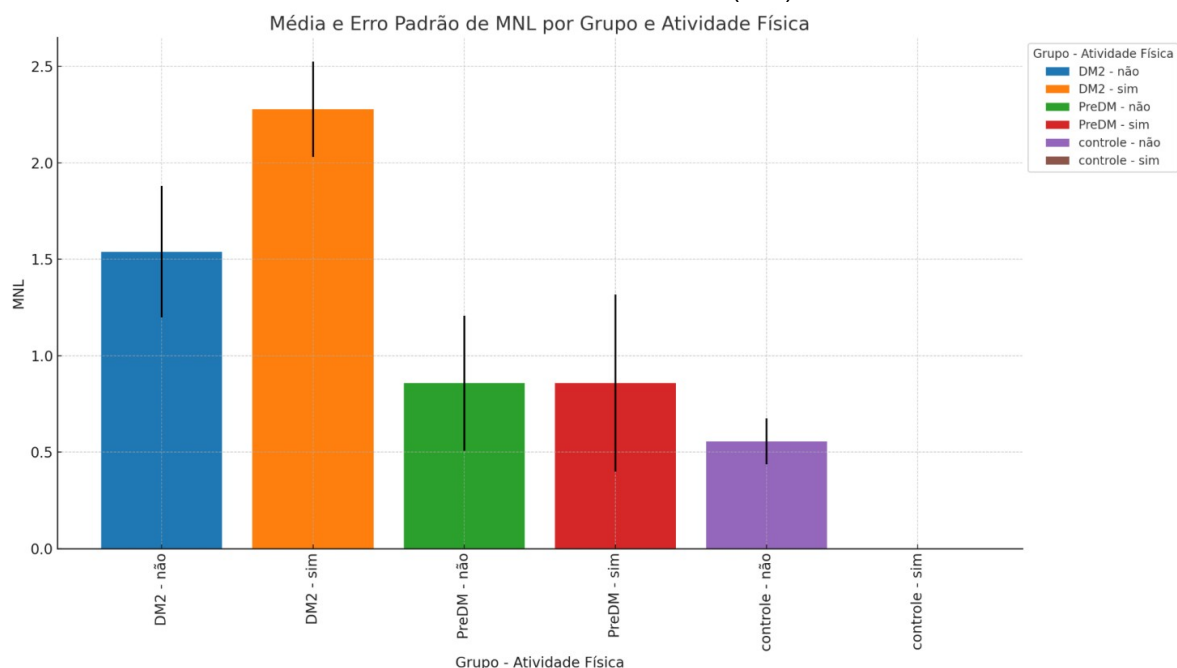
O micronúcleo em linfócitos binucleados (MNL) teve como resultados uma diferença significativa entre os grupos (KW=15,11,  $p=0.0098$ ) (Tabela 5). As diferenças foram observadas entre os seguintes pares de grupos:

- DM2 sem atividade física ( $1,53 \pm 0,36$ ) e controle com atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p = 0.0379$ , marginalmente significativo);
- DM2 com atividade física ( $2,27 \pm 0,28$ ) e controle sem atividade física ( $0,55 \pm 0,17$ ) ( $p = 0.0801$ ); e
- DM2 com atividade física ( $2,27 \pm 0,28$ ) e controle com atividade física ( $0 \pm 0$ ) ( $p=0,00059$ ).

O grupo controle mostrou a média mais baixa quando comparado com o grupo pré-DM2, seguindo com o grupo DM2, com a média mais alta dentre os grupos. Os participantes DM2 que praticam atividade física apresentaram média mais alta de

micronúcleos em linfócitos binucleados que o grupo de DM2 que não pratica atividade física (Figura 13).

**Figura 13.** Apresentação gráfica da média de micronúcleos em linfócitos binucleados e erro padrão dos grupos de participantes (DM2, pré-diabético e controle), estratificados conforme a presença (sim) ou ausência de atividade física (não)



**Legenda:** MNL: Micronúcleo em linfócitos binucleados. DM2-não: Participantes com diabetes tipo 2 que não praticam atividade física. DM2-sim: Participantes com diabetes tipo 2 que praticam atividade física. Pré-DM-não: Participantes pré-diabéticos que não praticam atividade física. Pré-DM-sim: Participantes pré-diabéticos que praticam atividade física. Controle-não: Participantes controle que não praticam atividade física. Controle-sim: Participantes controle que praticam atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

A análise de variância (ANOVA) para o percentual de DNA na cauda do cometa (Tail DNA %) revelou diferenças significativas entre os grupos para o fator grupo ( $F(2, 40) = 15,44$ ,  $p < 0,0001$ ) e para a interação entre grupo e atividade física ( $F(2, 40) = 3,46$ ,  $p = 0,0411$ ) (Tabela 5). A atividade física isoladamente, no entanto, não apresentou significância estatística ( $F(1, 40) = 0,0658$ ,  $p = 0,7988$ ).

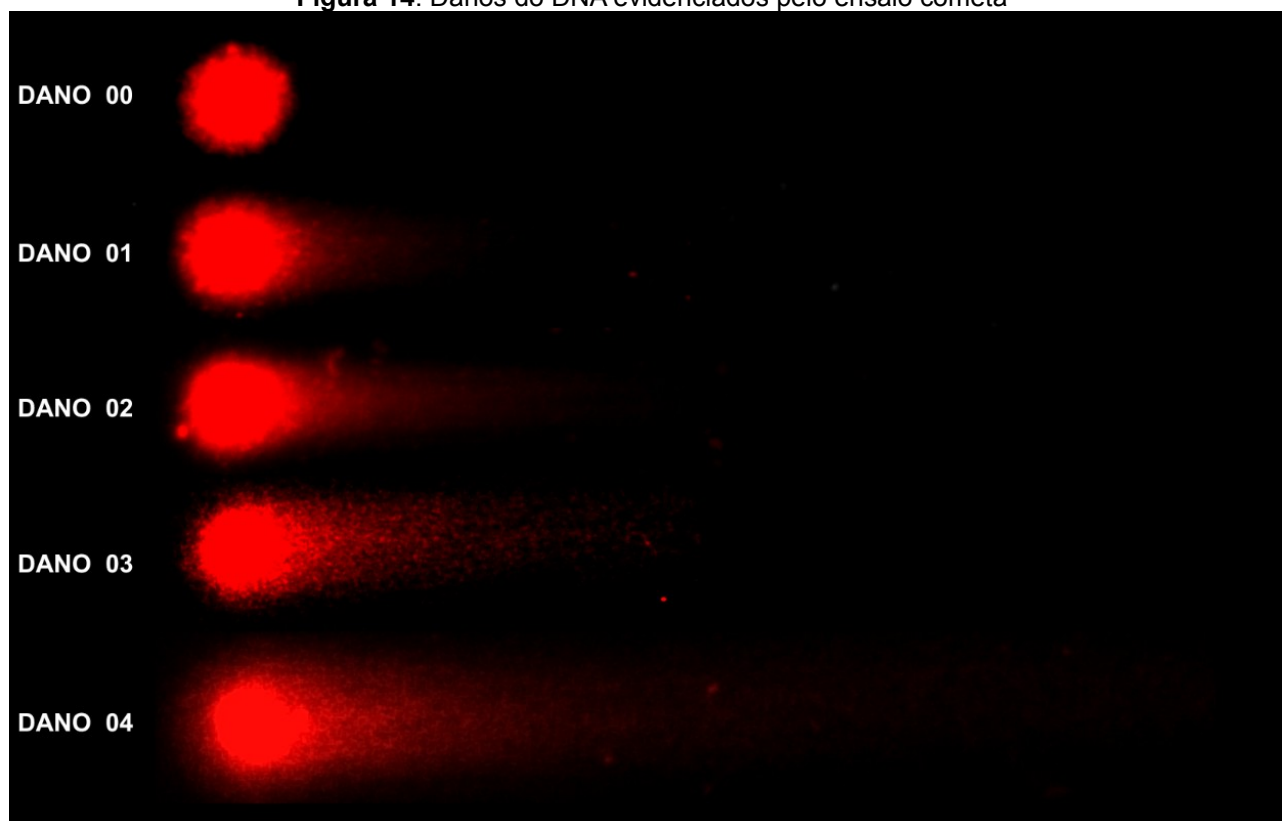
Os seguintes grupos mostraram diferenças significativas:

- Grupo DM2 sem atividade física:
  - difere significativamente de DM2 com atividade física ( $p = 0,002$ );
  - difere significativamente de Pré-DM sem atividade física ( $p = 0,018$ );
  - difere significativamente do grupo controle sem atividade física ( $p = 0,035$ ).
- Grupo DM2 com atividade física:
  - difere significativamente de Pré-DM sem atividade física ( $p < 0,001$ );

- difere significativamente de Pré-DM com atividade física ( $p = 0,035$ );
- difere significativamente do grupo controle sem atividade física ( $p = 0,019$ ).

Esses resultados indicam que a interação entre DM2 e a prática de atividade física tem um impacto significativo na fragmentação do DNA, conforme medido pelo Tail DNA % contudo, a atividade física por si só não foi um fator determinante. Com relação às classes de danos (0: nenhum dano visível, 1: dano de nível baixo, 2: dano moderado, 3: dano de nível alto e 4: dano máximo - Figura 14), os resultados encontram-se na tabela 2. Contudo, a atividade física por si só não foi um fator determinante.

**Figura 14.** Danos do DNA evidenciados pelo ensaio cometa

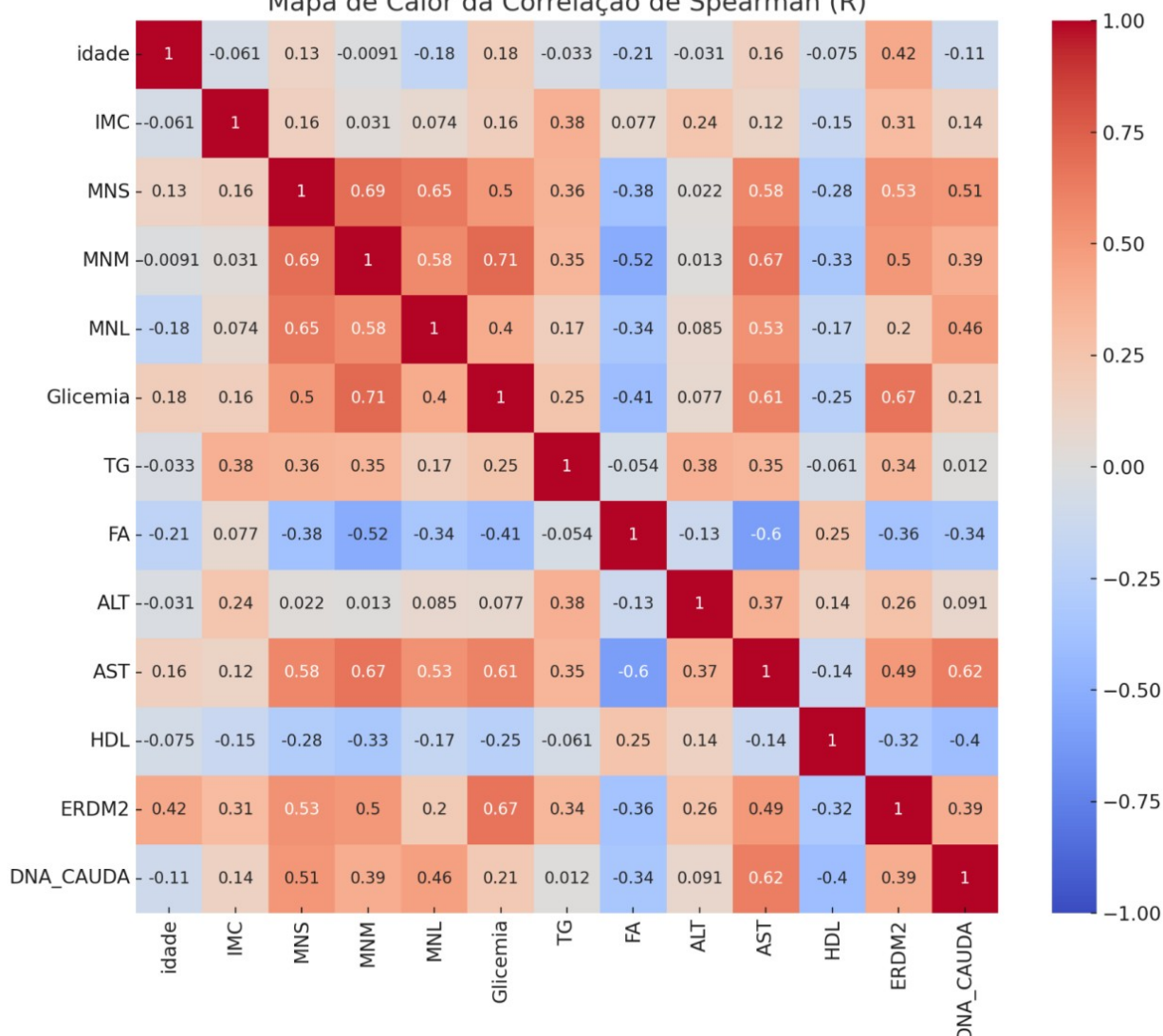


Fonte: da autora, 2024.

#### 4.4 Correlação entre as variáveis analisadas

As figuras 15 e 16 apresentam os mapas de calor e de valores de  $p$  da correlação de *Sperman* entre todas as variáveis analisadas.

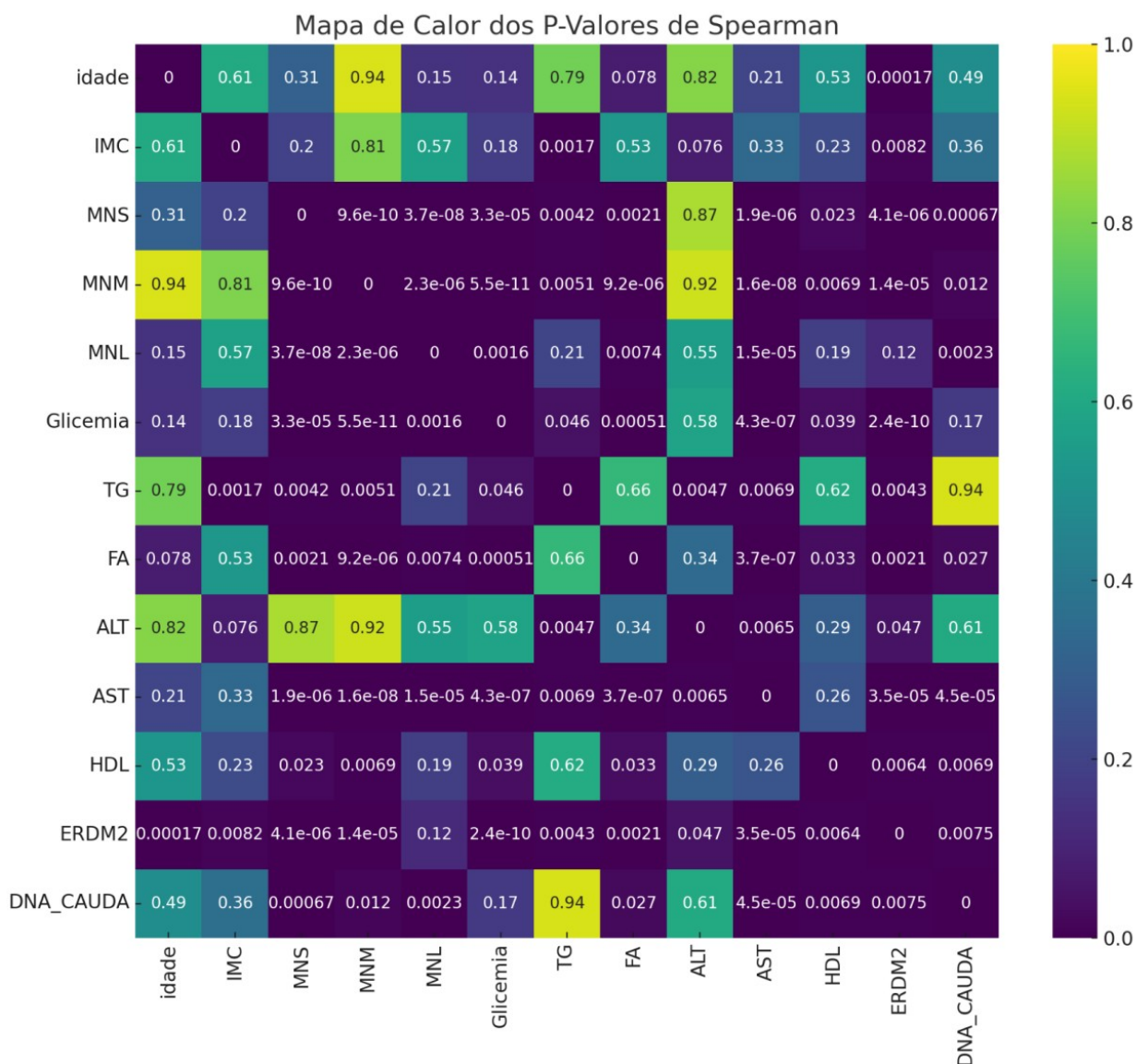
**Figura 15.** Representação gráfica dos valores de correlação de Spearman (R) entre as variáveis analisadas  
Mapa de Calor da Correlação de Spearman (R)



**Legenda:** Cores mais intensas indicam correlações mais fortes, enquanto cores mais claras indicam correlações mais fracas. Variáveis analisadas: Idade. IMC: Índice de Massa Corporal. MNS: Micronúcleos em células sanguíneas. MNM: Micronúcleos de Mucosa. MNL: Micronúcleos em linfócitos binucleados. Glicemia: Nível de Glicose no Sangue. TG: Triglicerídeos. FA: Fosfatase alcalina. ALT: Alanina aminotransferase (Enzima Hepática) AST: Aspartato aminotransferase (Enzima Hepática). HDL: Lipoproteína de Alta Densidade (Colesterol "Bom"). ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Tipo 2. NA\_CAUDA: Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda).

**Fonte:** da autora, 2024.

**Figura 16.** Representação gráfica dos valores de p-valor associados às correlações de Spearman (R) entre as variáveis analisadas



**Legenda:** cores mais intensas indicam p-valores menores, indicando maior significância estatística, enquanto cores mais claras indicam p-valores maiores, indicando menor significância estatística. Variáveis analisadas: Idade. IMC: Índice de Massa Corporal. MNS: Micronúcleo em eritrócitos. MNM: Micronúcleos em Mucosa. MNL: Micronúcleos em linfócitos binucleados. Glicemia: Nível de Glicose no Sangue. TG: Triglicerídeos. FA: Fosfatase alcalina. ALT: Alanina aminotransferase (Enzima Hepática) AST: Aspartato aminotransferase (Enzima Hepática). HDL: Lipoproteína de Alta Densidade (Colesterol "Bom"). ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Mellitus Tipo 2. DNA\_CAUDA: Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda).

**Fonte:** da autora, 2024.

De acordo com os dados de correlação de Spearman (Figura 15 e 16), existe correlação entre as seguintes variáveis:

- índice de massa corporal tem correlação com micronúcleo da mucosa oral, triglicerídeos (p 0,00171567409318763) e com escore de risco para DM2 (p 0,0081808906095281);

- a Idade tem correlação significativa apenas como escore de risco para DM2 (p 0,000171);
- micronúcleo de eritrócitos têm correlação significativa com micronúcleo da mucosa oral (p 9,55131665933185E-10); micronúcleo de linfócito binucleado (p 3,72E-08); glicemia (p 3,72E-08); triglicerídeos (p 0,004199); fosfatase alcalina (p 0,002117); aspartato aminotransferase (p 1,91E-06); lipoproteína de alta densidade (p 0,023272); escore de risco para DM2 (p 4,15E-06) e danos de DNA na cauda do cometa (p 0,000671);
- micronúcleo de mucosa oral tem correlação com micronúcleo do sangue periférico (p 9,55131665933185E-10); micronúcleo de linfócito binucleado (p 2,32E-06); glicemia (p 5,49746841909455E-11); triglicerídeos (p 0,00514582871739697); fosfatase alcalina (p 9,17775408132938E-06); aspartato aminotransferase (p 1,62640050983933E-08); lipoproteína de alta densidade (p 0,006910220482843); escore de risco para DM2 (p 0,000013796575907109) e danos de DNA na cauda do cometa (p 0,011823723275278);
- micronúcleo de linfócito binucleado tem correlação com micronúcleo do sangue periférico (p 3,71973174394072E-08); micronúcleo de mucosa oral (p 2,31849895293402E-06); glicemia (p 0,00159747155793482); fosfatase alcalina (p 0,00743571976574482); aspartato aminotransferase (p 0,0000151566372638649) e danos de DNA na cauda do cometa (p 0,00228948799531499);
- danos de DNA na cauda do cometa apresenta correlação com os três tipos de micronúcleo; fosfatase alcalina (p 0,026539); aspartato aminotransferase (p 4,48856E-05), lipoproteína de alta densidade (p 0,006854); escore de risco para DM2 (p 0,007531635);
- glicemia apresenta correlação significativa com micronúcleo de sangue periférico (p 3,32E-05); micronúcleo de mucosa oral (p 5,5E-11); micronúcleo de linfócito binucleado (p 0,001597); triglicerídeos (p 0,045958); fosfatase alcalina (p 0,000508); aspartato aminotransferase (p 4,25295E-07); lipoproteína de alta densidade (p 0,038658); escore de risco para DM2 (p 2,39066E-10). Contudo, a glicemia não apresenta correlação significativa com idade, índice de massa corporal, alanina aminotransferase e com os danos de DNA visualizados na cauda do cometa;

- triglicerídeos tem correlação significativa com aspartato aminotransferase (p 0,006904123) e com escore de risco para DM2 (p 0,00427802), além dos indicados acima;
- fosfatase alcalina tem correlação significativa aspartato aminotransferase (p 3,73774E-07), lipoproteína de alta densidade (p 0,033085) e escore de risco para DM2 (p 0,002072734), além dos indicados acima;
- aspartato aminotransferase não tem correlação significativa apenas com idade (p 0,21), índice de massa corporal (p 0,33) e lipoproteína de alta densidade (p 0,26).
- alanina aminotransferase tem correlação significativa apenas com triglicerídeos (p 0,004736); aspartato aminotransferase (p 0,006485663) e escore de risco para DM2 (p 0,047338091);
- lipoproteína de alta densidade não tem correlação significativa com micronúcleo de linfócito binucleado, mas tem com os demais micronúcleos (p 0,023272; p 0,00691) e danos visualizados na cauda do cometa (p 0,006854); glicemia (p 0,038658); fosfatase alcalina (p 0,033085) e escore de risco para DM2 (p 0,006386077);
- escore de risco para DM2 não tem correlação significativa apenas com micronúcleo de linfócito binucleado (p 0,12), apresentando significância para as demais variáveis analisadas.

#### **4.5 Principais componentes que explicam a variância**

Com os dados não normalizados na PCA observou-se que os 8 componentes principais selecionados explicam cumulativamente 97,06% da variância dos dados. Considerando apenas os primeiros 6 componentes principais, 90,31% da variância nos dados pode ser explicada. Isso indica que uma grande parte da variância pode ser capturada por esses componentes, permitindo-nos focar neles, pois retêm a maior parte da informação original. As variáveis com cargas absolutas superiores a 0,2 foram identificadas como significativas nesses 6 PCs. A tabela 6 resume a variância explicada por cada componente principal e a tabela 7 apresenta a carga dos componentes principais.

**Tabela 6.** Variância explicada pelos Componentes Principais – Dados não normalizados

Componente Principal	Variância Explicada (%)	Variância Explicada Acumulada (%)
PC1	43,93	43,93
PC2	17,90	61,82
PC3	9,29	71,11
PC4	9,09	80,20
PC5	6,10	86,30
PC6	4,00	90,30
PC7	3,74	94,03
PC8	3,01	97,04

**Legenda:** a primeira coluna apresenta as porcentagens das variâncias explicadas (%) para os resultados da análise de componentes principais contabilizados em cada componente principal (PC) não normalizados. A variância explicada acumulada (%) está apresentada na segunda coluna.

**Fonte:** da autora, 2024.

**Tabela 7.** Cargas dos componentes principais (PC) para cada variável analisada com dados não normalizados. As cargas representam a correlação entre cada variável original e os componentes principais extraídos

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
ALT		0.240	-0.613	-0.488	0.327	
AST	0.275		0,488			
ERDM2	0.349	0.261				0,371
FA	-0.274	0.293			0,569	
Glicemia	0.386					0,235
HDL	-0,232	-0.232		-0.425	-0.210	0.495
IMC	0,300			0,383	0,269	
MNL	0.202	-0.432			0,426	0,405
MNS	0.352	-0,266				
TAIL DNA %	0.227	0.289	-0.371	0.346	-0.351	
TG	0.295	0.322		-0231		
Idade		0.460	0.315		-0.243	0,365
MNM	0.321			0.396		-0,382

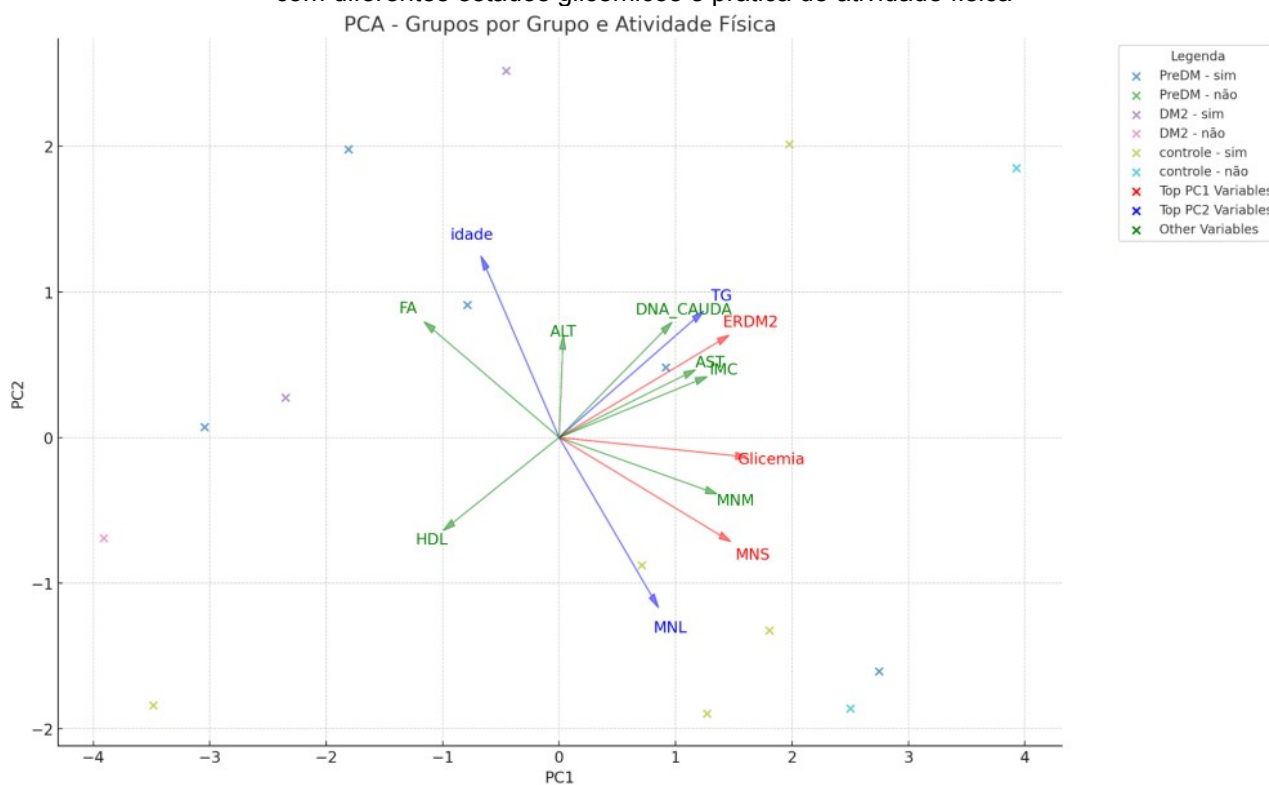
**Legenda:** cargas elevadas (positivas ou negativas) indicam uma forte relação entre a variável e o componente principal correspondente. Os campos em branco indicam que a carga é inferior a 0,2 para aquele componente. *PC: Componente principal. IMC: Índice de Massa Corporal. MNS: Micronúcleos em eritrócitos. MNM: Micronúcleos em Mucosa. MNL: Micronúcleos em linfócitos binucleados. Glicemia: Nível de Glicose no Sangue. TG: Triglicerídeos. FA: Fosfatase alcalina. ALT: Alanina Aminotransferase (Enzima Hepática) AST: Aspartato aminotransferase (Enzima Hepática). HDL: Lipoproteína de Alta Densidade ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Mellitus Tipo 2. DNA\_CAUDA (TAIL DNA %): Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda).*

**Fonte:** da autora, 2024.

A PC1 explica 43,93% da variância (Tabela 6) e na PC1 é possível verificar que os componentes de escore de risco de diabetes *mellitus* 2 (carga 0.349), glicemia (carga 0.386), enzima aspartato aminotransferase (carga 0.275), triglicerídeos (carga 0.295) e

índice de massa corporal (0.300) contribuem positivamente, enquanto que fosfatase alcalina (carga -0.274), lipoproteína de alta densidade (carga -0.232) contribuem negativamente. Todos estes componentes apresentam alto impacto devido sua carga elevada, indicando a relação entre as características extraídas destes dados analisados com micronúcleo em eritrócitos (carga 0.352), micronúcleo de mucosa oral (carga 0.321), micronúcleo de linfócitos binucleados (carga 0.352) e cauda do cometa do DNA (carga 0.227) (Tabela 7). Contudo, as principais variáveis do PC1 são escore de risco de DM2; glicemia e micronúcleo de eritrócitos (Figura 17).

**Figura 17.** Análise de Componentes Principais (PCA) dos biomarcadores não normalizados em indivíduos com diferentes estados glicêmicos e prática de atividade física



**Legenda:** eixos PC1 e PC2: Representam os dois principais componentes que explicam a maior parte da variação nos dados. Setas (variáveis): As setas indicam as variáveis bioquímicas e genéticas que mais contribuem para a variação observada nos eixos PC1 e PC2. Descrição: Esta figura ilustra a PCA realizada para agrupar os participantes com base em suas características bioquímicas e genéticas, assim como sua prática de atividade física.

**Fonte:** da autora, 2024.

A PC2 explica 17,90% da variância (Tabela 6) e nela é possível verificar como componentes a alanina aminotransferase (carga 0.240); escore de risco de DM2 (carga 0.261), fosfatase alcalina (carga 0.293); idade (carga 0.460), triglicerídeos (carga 0.322) e cauda do cometa do DNA (carga 0.289) contribuem positivamente, enquanto que lipoproteína de alta densidade (carga -0.232); micronúcleo em linfócitos (carga -0.432),

micronúcleo de eritrócitos (carga -0.266) contribuem negativamente. Porém, as principais variáveis da PC2 são idade, triglicerídeos e micronúcleo de linfócitos (Figura 17).

A PCA mapeia os grupos de participantes (PréDM, DM2, controle) e suas respectivas atividades físicas (sim, não) e as setas representam as variáveis bioquímicas e genéticas que contribuem para a variação observada nos dados (Figura 17).

As variáveis que mais contribuem para a separação dos grupos são escore de risco de DM2, Glicemia, micronúcleo em eritrócitos, idade, micronúcleo em linfócitos binucleados e triglicerídeos (figura 17), esses componentes explicam 61,83% da variação nos dados não normalizados (Tabela 6).

As variáveis com cargas negativas, como lipoproteína de alta densidade, sugerem que níveis mais altos desta lipoproteína estão associados a menores variações de outras variáveis relacionadas ao DM2.

A análise de componentes principais (PCA) com dados normalizados, considerada a média, indica que os 11 componentes principais selecionados explicam cumulativamente 94,13% da variância dos dados. A tabela 8 resume a variância explicada por cada componente principal até o PC11.

**Tabela 8.** Variância explicada pelos componentes principais – dados normalizados

Componente Principal	Variância Explicada (%)	Variância Explicada Acumulada (%)
PC1	36,67	36,67
PC2	11,01	47,68
PC3	9,31	56,99
PC4	8,04	65,03
PC5	6,92	71,95
PC6	6,33	78,28
PC7	5,22	83,50
PC8	4,06	87,56
PC9	3,57	91,13
PC10	3,00	94,13
PC11	2,53	94,13

**Legenda:** apresenta as porcentagens das variâncias explicadas (%) para os resultados da análise de componentes principais contabilizados em cada componente principal (PC) não normalizados. A variância explicada acumulada (%) está apresentada na segunda coluna.

**Fonte:** da autora, 2024.

A análise de componentes principais com dados normalizados revelou que os primeiros 6 componentes principais explicam 78,28% da variância nos dados, indicando

que uma grande parte da variabilidade pode ser capturada por esses componentes. O que significa que podemos focar nesses 6 componentes principais, pois detêm a maior parte da informação original. Assim, as variáveis com cargas absolutas superiores a 0.2 foram identificadas como significativas nesses 6 PCs e a tabela a seguir apresenta os resultados das variáveis significativas para cada componente principal.

**Tabela 9.** Cargas dos componentes principais com dados normalizados apresenta as cargas dos componentes principais (PC) para cada variável analisada

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6
ALT		0.435		0.623	0.237	-0.402
AST	0.320			0,232	-0.249	-0,207
ERDM2	0.345	0.272	-0.340			
FA	-0.274	0.352		-0.235		
Glicemia	0.346					0,546
HDL				0.293	-0.846	
IMC		0.514	0.264	-0.450		
MNL	0.303		0.311		-0.215	-0.273
MNS	0.352					-0,338
TAIL DNA %	0.333			-0.280		
TG	0.214	0.476				0.389
Idade			-0.781		0.225	
MNM	0.365			0.207		0,343

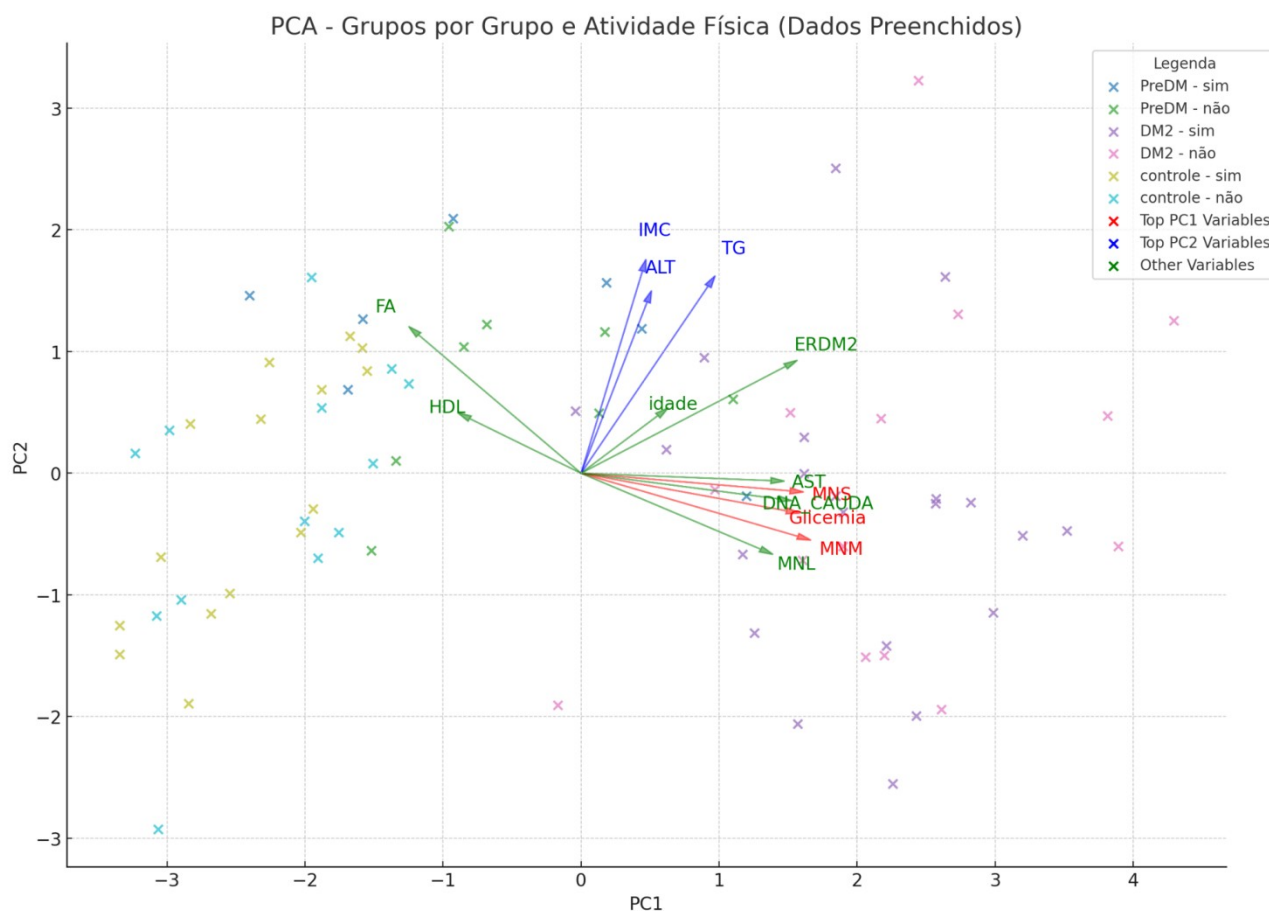
**Legenda:** as cargas representam a correlação entre cada variável original e os componentes principais extraídos. Cargas elevadas (positivas ou negativas) indicam uma forte relação entre a variável e o componente principal correspondente. Os campos em branco indicam que a carga é inferior a 0,2 para aquele componente. Idade. IMC: Índice de Massa Corporal. MNS: Micronúcleos em eritrócitos. MNM: Micronúcleos em Mucosa. MNL: Micronúcleos em linfócitos binucleados. Glicemia: Nível de Glicose no Sangue. TG: Triglicerídeos. FA: Fosfatase alcalina. ALT: Alanina aminotransferase (Enzima Hepática) AST: Aspartato aminotransferase (Enzima Hepática). HDL: Lipoproteína de alta densidade (Colesterol "Bom"). ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Mellitus Tipo 2. DNA\_CAUDA (TAIL DNA %): Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda).

**Fonte:** da autora, 2024.

A PC1 com dados normalizados explica 36,67% da variância (Tabela 8) e é possível verificar que os componentes do escore de risco de DM2 (carga 0.345), glicemia (carga 0.346), enzima aspartato aminotransferase (carga 0.320), triglicerídeos (carga 0.214) contribuem positivamente, enquanto fosfatase alcalina (carga -0.274) contribui negativamente. Todos estes componentes apresentam alto impacto devido sua carga elevada, indicando a relação entre as características extraídas destes dados analisados com micronúcleo em eritrócitos (carga 0.352), micronúcleo de mucosa (carga 0.365), micronúcleo de linfócitos binucleados (carga 0.303) e cauda do cometa do DNA – tail DNA

% (carga 0.33) (Tabela 9). Contudo, as principais variáveis do PC1 são micronúcleo em mucosa; glicemia e micronúcleo de eritrócitos (Figura 18).

**Figura 18.** Análise de Componentes Principais (PCA) dos biomarcadores normalizados em indivíduos com diferentes estados glicêmicos e prática de atividade física



**Legenda:** eixos PC1 e PC2 com dados normalizados: Representam os dois principais componentes que explicam a maior parte da variação nos dados. Setas (variáveis): As setas indicam as variáveis bioquímicas e genéticas que mais contribuem para a variação observada nos eixos PC1 e PC2. Descrição: Esta figura ilustra a PCA realizada para agrupar os participantes com base em suas características bioquímicas e genéticas, assim como sua prática de atividade física. Variáveis Analisadas: Idade. IMC: Índice de Massa Corporal. MNS: Micronúcleo em eritrócitos. MNM: Micronúcleos em Mucosa. MNL: Micronúcleos em linfócitos binucleados. Glicemia: Nível de Glicose no Sangue. TG: Triglicerídeos. FA: Fosfatase alcalina. ALT: Alanina aminotransferase (Enzima Hepática) AST: Aspartato aminotransferase (Enzima Hepática). HDL: Lipoproteína de Alta Densidade (Colesterol "Bom"). ERDM2: Escore de Risco de Diabetes Mellitus Tipo 2. DNA\_CAUDA: Dano no DNA medido pelo ensaio Cometa (Comprimento da Cauda).

**Fonte:** da autora, 2024.

Pode-se observar que o gráfico visa identificar padrões de variação entre diferentes grupos de participantes (PréDM, DM2, controle) com relação à sua atividade física (sim, não) e variáveis bioquímicas/genéticas. Analisando as dispersões pode conferir que no grupo pré-DM2 os pontos estão dispersos, indicando variabilidade entre os indivíduos dentro deste grupo. No grupo DM2, este grupo apresenta uma concentração mais densa, sugerindo que esses indivíduos têm respostas mais uniformes às variáveis estudadas. Já

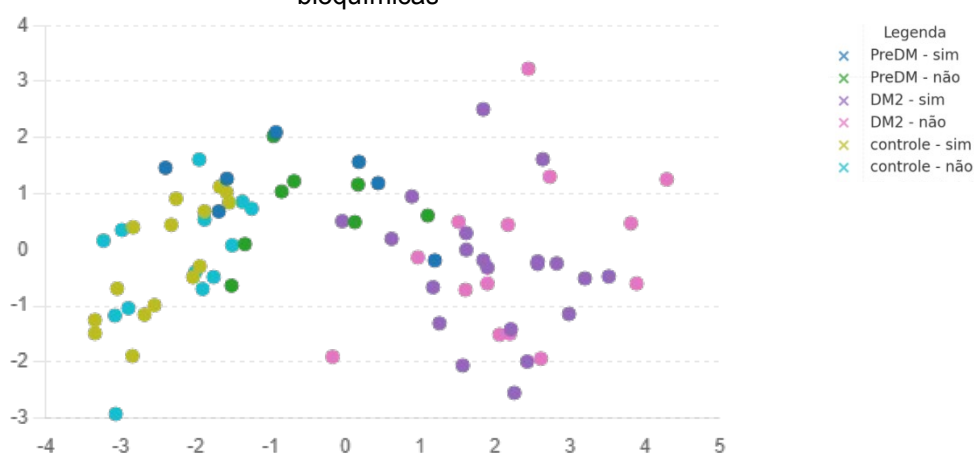
o grupo controle está apresentando distribuição relativamente uniforme, indicando menor variabilidade dentro deste grupo.

As variáveis micronúcleo em eritrócitos, micronúcleo em linfócitos, micronúcleo em mucosa oral, cauda de DNA e glicemia influenciam principalmente o grupo DM2. Índice de massa corporal, triglicerídeos e alanina aminotransferase parecem influenciar de certa forma no grupo pré-DM2. Já a atividade física parece ter uma variabilidade significativa dentro dos grupos, com dispersão em diversas direções, o que pode demonstrar variabilidade na resposta das variáveis. Isso ocorre porque o grupo DM2 demonstra mais concentração em certa área específica do gráfico e o controle está mais distribuído uniformemente, indicando menor variabilidade interna (Figuras 17 e 18).

As variáveis que mais contribuem para a separação dos grupos são micronúcleo em mucosa, glicemia, micronúcleo em eritrócitos, índice de massa corporal, alanina aminotransferase e triglicerídeos (Figura 18), esses componentes explicam 47,68% da variação nos dados não normalizados (Tabela 8).

A dispersão dos pontos mostra a variação entre os indivíduos nos diferentes grupos de estudo, sendo perceptível a separação entre os grupos DM2, pré-DM e controle. Os participantes com DM2 tendem a se agrupar em uma região distinta, indicando características bioquímicas e genéticas específicas que os diferenciam dos outros grupos. A prática de atividade física também demonstra influência na distribuição dos grupos, com aqueles que praticam atividade física se diferenciando dos que não praticam (Figura 19).

**Figura 19.** Distribuição dos indivíduos com diferentes estados glicêmicos e suas características genéticas e bioquímicas



**Legenda:** eixos PC1 e PC2: Representam os dois principais componentes que explicam a maior parte da variação nos dados. Pontos coloridos: Cada ponto representa um participante do estudo, categorizado por grupo e prática de atividade física. Descrição: Esta figura mostra a dispersão dos participantes em um gráfico de PCA, onde cada ponto representa um indivíduo. A distribuição dos pontos indica as diferenças entre os grupos (PréDM, DM2, controle) e a influência da atividade física na variação dos dados. Score plot.

**Fonte:** da autora, 2024.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Diabetes *mellitus* e sua relação com os parâmetros clínicos e metabólicos

Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas relacionadas à glicemia elevada, ou seja, hiperglicemia, de origem multifatorial. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, podendo causar uma degeneração e até mesmo a falência de órgãos como coração, rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos (*American Diabetes Association, 2014*). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2021) o diabetes foi a condição direta de 1,5 milhão de mortes de pessoas em 2019, sendo 48% ocorrida na população com idade inferior a 70 anos.

No Brasil as mulheres ( $\geq 18$  anos) são mais acometidas pelo DM2, porém está ocorrendo aumento expressivo da prevalência nos homens também. Ainda, em ambos os sexos ocorreu o aumento com a idade e diminuiu com o nível de escolaridade (*Brasil et al., 2023*). Em nosso estudo 65.3% são mulheres e 34.6% são homens. O número expressivo de mulheres participantes pode ser devido à maior prevalência de DM2 em mulheres, como pode também refletir uma combinação de maior procura por cuidados de saúde, comportamento preventivo mais frequente e possíveis variações regionais e culturais que influenciaram a amostragem retiradas das unidades básicas de saúde (*Garcia; De Oliveira; Do Nascimento, 2019; Falcão-Lima; Silva-Santos; Faro, 2022*).

Uma das estratégias preventivas que pode ser adotada para o DM2 é a avaliação do escore de risco para DM2, que combina várias medidas de risco, incluindo índice de massa corporal, idade, histórico familiar e níveis de glicose para avaliar o risco de um indivíduo desenvolver DM2. Os estudos têm mostrado que escores de risco como o escore de risco para DM2 são ferramentas úteis para identificar indivíduos em risco e orientar intervenções preventivas (*Lindström & Tuomilehto, 2003*). No presente estudo, uma diferença significativa entre os grupos préDM, DM2 e controle, com e sem atividade física foi visualizado ( $KW= 11,56, p<0,041$ ) e está relacionada a vários fatores. Indivíduos com pré-diabetes apresentaram alguns fatores de risco elevados, como resistência à insulina, que são intermediários entre os grupos controle e DM2. Por outro lado, os indivíduos com DM2 tendem a ter fatores de risco mais elevados e desregulados, como hiperglicemia persistente, dislipidemia e inflamação crônica. Já os indivíduos do grupo controle geralmente possuem níveis mais baixos desses fatores de risco (*Health Organization, 2006; American Diabetes Association, 2020; Junior et al. 2022*).

Nesse estudo, embora a idade não tenha mostrado significância estatística entre os grupos, com ou sem atividade física ( $p$  0,5526) e relação com outras variáveis, ela apresentou uma relação significativa com o escore de risco para DM2 ( $p$  0,000171). Este dado sugere que a idade é um fator crítico que contribui significativamente para o escore de risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Isso ocorre porque a idade pode influenciar diretamente em outras variáveis, uma vez que com o avanço da idade, há uma tendência natural de surgimento de alterações metabólicas e obesidade, aumentando o escore de risco para DM2 (King; Aubert; Herman, 1998; Lindström & Tuomilehto, 2003; Wild *et al.*, 2004; Kumar, 2010; Chatterjee; Khunti; Davies, 2017; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017; Rodacki *et al.*, 2023; 2024).

Além disso, o índice de massa corporal e glicemia elevada também contribuem significativamente para o aumento do escore do paciente (Lindström & Tuomilehto, 2003; Yang e Mottillo, 2020; Yang *et al.*, 2024), sendo essa contribuição revelada no presente trabalho, tanto com a correlação positiva obtida entre o escore de risco para DM2 e as variáveis citadas, como também pela análise de PCA, que demonstrou que estas são significativas em PC1.

O índice de massa corporal é uma medida de adiposidade corporal e quando elevado geralmente reflete um maior acúmulo de gordura corporal, com obesidade principalmente central (acúmulo de gordura na região abdominal), sendo um forte preditor de resistência à insulina, que é um dos principais fatores no desenvolvimento do DM2. A gordura visceral também está fortemente associada a um perfil lipídico desfavorável, incluindo níveis elevados de triglicerídeos (Kopelman, 2000; Boudou *et al.*, 2001; Sabag *et al.*, 2017; Franzke; Schwingshackl; Wagner, 2020). Isso explicaria a correlação positiva obtida no presente estudo entre índice de massa corporal e níveis de triglicerídeos, sugerindo que indivíduos com maior índice de massa corporal têm níveis mais elevados de triglicerídeos ( $p=0,0017$ ), corroborando com o descrito na literatura (Large e Arner, 1998; Guilherme *et al.*, 2008; Global BMI Mortality Collaboration *et al.*, 2016; Sancar, 2022). Além disso, observou-se correlação positiva entre índice de massa corporal e o escore de risco para DM2, nos quais estão estreitamente em conjunto, visto que o escore tem como variável o índice de massa corporal. Os dados da APC também apresentaram índice de massa corporal como uma variável significativa na PC2 dos dados normalizados mostrando sua relevância.

Apesar do índice de massa corporal se correlacionar com indicadores de saúde importantes, não conseguimos verificar diminuição significativa da massa entre os grupos

que realizam atividade física dos sedentários (Figura 3). No entanto muitas variáveis podem ter interferido, como a não distinção da massa adiposa de massa isenta de gordura, que geralmente prejudica principalmente dados de indivíduos que estão praticando atividade física, ou seja, a medição de índice de massa corporal, não é necessariamente a melhor medida para verificar composição corporal. E a alternativa mais precisa para os próximos estudos seria a medição por bioimpedância elétrica ou ferramentas associadas, permitindo mais fidelidade em distinguir entre indivíduos com peso normal e aqueles com sobrepeso, especialmente quando o IMC estava em uma faixa intermediária (Mullie *et al.*, 2008; Grier *et al.*, 2015; Petri *et al.*, 2020).

Os triglicerídeos são formados a partir de ácidos graxos e glicerol e são a forma mais comum de gordura armazenada no corpo humano. Os triglicerídeos são derivados de fontes alimentares, especialmente de alimentos ricos em gorduras e carboidratos, e são uma importante fonte de energia. As calorias consumidas por estes alimentos, quando em excesso, são convertidas em triglicerídeos e armazenadas nas células adiposas. Posteriormente, quando o corpo necessita de energia entre as refeições, os triglicerídeos são liberados e utilizados como combustível (Albrink & Man, 1958; Nichols, 2019). A correlação positiva entre glicemia e triglicerídeos sugere que níveis elevados de glicose no sangue estão associados a aumentos nos níveis de triglicerídeos. Isso pode ser devido ao fato de que a resistência à insulina, comum em DM2, leva à lipólise aumentada e à liberação de ácidos graxos livres, que são posteriormente convertidos em triglicerídeos pelo fígado (Large e Arner, 1998; Sancar, 2022). Os dados da APC apresentaram os triglicerídeos com altas cargas nos componentes principais (cargas 0.295 e 0.214) reafirmando sua importância na variação dos dados. Além dos já visualizados, os triglicerídeos têm relação com o aspartato aminotransferase e com escore de risco para DM2.

Aspartato aminotransferase é uma enzima encontrada principalmente no fígado, coração, músculos e outros tecidos. É frequentemente utilizada como um marcador de dano hepático, pois níveis elevados de aspartato aminotransferase podem indicar inflamação ou lesão hepática (Panteghini, 1990; Xie *et al.*, 2022). O aspartato aminotransferase apresentou significância como variável no componente PC2 dos dados normalizados e com seus vetores em direção a indivíduos pré-DM e DM2 (figura 18), se apresentando como um marcador importante para identificar indivíduos com pré-DM e DM2. No entanto, não apresentou correlação com idade, índice de massa corporal e lipoproteína de alta densidade, o que pode indicar que o aspartato aminotransferase pode

estar respondendo a danos específicos nos tecidos, especialmente no fígado, que não são diretamente influenciados por essas outras variáveis. A idade por si só, pode não ser um determinante direto dos níveis de aspartato aminotransferase, no entanto a perda muscular segundo estudos está relacionado, e nesse caso a idade influencia, visto que geralmente indivíduos entre 50 e 59 apresentam pico de peso corporal e então posteriormente diminui, inclusive a massa muscular, mas isso vai variar de acordo com os hábitos dos indivíduos (Elia, 2001; Villarreal *et al.*, 2005; Shibata & Nakajima 2020), bem como nem todas as pessoas com índice de massa corporal elevado apresentam elevação do aspartato aminotransferase, principalmente se não houver dano hepático (Shibata *et al.*, 2019).

Já o biomarcador alanina aminotransferase, no presente estudo, apresentou correlações significativas com triglicerídeos ( $p$  0,004736), aspartato aminotransferase ( $p$  0,006485663) e escore de risco para DM2 ( $p$  0,047338091), sugerindo que danos hepáticos estão frequentemente associados à dislipidemia (triglicerídeos elevados) e um maior risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (ERDM2). O biomarcador alanina aminotransferase é uma enzima encontrada principalmente no fígado, mas também em menores quantidades nos rins, coração, músculos e pâncreas. É um marcador frequentemente usado para detectar e monitorar doenças hepáticas, como hepatite, cirrose, e lesões hepáticas causadas por medicamentos ou álcool (Senior, 2012; Guerrero-Romero, 2013), mas estudos apresentam também que frutose em excesso pode vir a acarretar em aumento do grau de esteatose associado à alanina aminotransferase (Fraser *et al.*, 2009; Alami; Alizadeh; Shateri, 2022).

No presente trabalho foi possível verificar uma correlação significativa positiva entre risco de desenvolvimento de DM2 com aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. Esses dados evidenciam que danos hepáticos e inflamação são fatores comuns e interligados em condições metabólicas e destacam a importância do monitoramento de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase como marcadores sensível para danos hepáticos e seus papéis no risco e complicações da DM2. Estes dois marcadores são preditores valiosos do diabetes, coincidindo com os resultados de que com o risco de diabetes aumenta rapidamente na condição de correlação aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase, reforçando a importância do monitoramento desses marcadores (Senior, 2012; Xie W *et al.*, 2022).

Uma correlação positiva moderadamente significativa entre lipoproteína de alta densidade com fosfatase alcalina ( $r=0.25$ ,  $p=0.033$ ) sugeriu que níveis mais altos de

fosfatase alcalina estão associados a níveis mais altos de lipoproteína de alta densidade. Essa correlação pode ser vantajosa no contexto da avaliação da resistência à insulina, em que a razão de triglicérides/lipoproteína de alta densidade (triglicérides /lipoproteína de alta densidade-C) e o índice de triglicérides e glicose (TeG) que são comumente utilizados como marcadores. Apesar da fosfatase alcalina ser um marcador hepático e influenciada por múltiplos fatores, a correlação com lipoproteína de alta densidade mostra que ela poderia fornecer informações adicionais sobre os aspectos do metabolismo lipídico dos indivíduos. E apesar da sua natureza multifatorial, pode ser utilizada como um complemento valioso e não isoladamente como marcador para avaliar a síndrome metabólica (SM) ou a resistência à insulina (Babic, *et al*, 2019; Son; Ha; Lee, 2021).

Com relação à fosfatase alcalina, correlações negativas estatisticamente significantes foram observadas relacionadas a todos os diferentes tipos de danos ao DNA analisados, bem como entre o escore de risco para DM2 e a fosfatase alcalina ( $r=-0,34$ ,  $p=0,0021$ ). A fosfatase alcalina elevada é associada a condições hepáticas, risco cardiovascular e até associação à resistência à insulina, no entanto além de poder refletir complexidade na relação de fosfatase alcalina e o metabolismo diabético, pode expor que os pacientes com níveis mais altos de fosfatase alcalina no estudo, estavam em um estágio inicial de regulação metabólica melhorada como os pré-diabéticos, nos quais podem ainda apresentar níveis baixos de fosfatase alcalina (Guo *et al.*, 2023). Estudos anteriores demonstram que intervenções dietéticas, como a adoção de uma dieta mediterrânea e atividade física regular podem influenciar positivamente os níveis de fosfatase alcalina (Fujimura *et al.*, 1997; Estaki; Decoffe; Gibson, 2014; Alghadir; Aly; Gabr, 2014). Diferenças estatisticamente significativas foram evidenciadas entre os grupos sobre os níveis de fosfatase alcalina (KW= 16,72,  $p<0,0050$ ), sugerindo que a atividade física tem um impacto significativo na modulação dos níveis de fosfatase alcalina, especialmente ao comparar os grupos DM2 e pré-DM2 com aqueles que praticam atividade física. Além disso, o uso de certos medicamentos antidiabéticos também pode modular a atividade das enzimas hepáticas, contribuindo para uma melhor regulação metabólica (Zhang *et al.*, 2024).

Ainda, tanto os níveis de fosfatase alcalina quanto os níveis de lipoproteína de alta densidade pode ser afetados pela inflamação crônica e o estresse oxidativo. A fosfatase alcalina pode aumentar em resposta a processos inflamatórios e a lipoproteína de alta densidade pode atuar para minimizar esses efeitos devido às suas propriedades anti-

inflamatórias e antioxidante, devido a capacidade em proteger da oxidação por radicais livres (Suc *et al.*, 1997; Ferretti *et al.*, 2006; Islam *et al.*, 2022).

No presente estudo, a análise dos componentes principais sugere que níveis mais altos de lipoproteína de alta densidade estão associados a menores variações de outras variáveis relacionadas ao DM2, conferindo um efeito protetor. Além disso, lipoproteína de alta densidade apresentou uma correlação negativa significativa com o escore de risco para DM2, indicando que indivíduos que apresentaram maior risco de DM2 também apresentaram níveis mais baixos de lipoproteína de alta densidade.

A lipoproteína de alta densidade baixa é um fator de risco comum para DM2 e suas complicações (Srivastava *et al.*, 2013; Srivastava, 2018), pois desempenha a função de remover o excesso de colesterol das células, em especial dos macrófagos carregados de lipídios em excesso pela parede arterial. A lipoproteína de alta densidade transporta os lipídios excedentes ao fígado, os quais podem ser processados e eliminados do corpo. Esse processo é de extrema importância, pois se o colesterol se acumular pode formar placas e provocar lesões arteriais (Farbstein & Levy, 2012; Srivastava *et al.*, 2013; Srivastava, 2018). E quando ocorre alto estresse oxidativo e distúrbios metabólicos sistêmicos do diabetes, estes podem provocar uma disfunção na lipoproteína de alta densidade, reduzindo sua capacidade de transportar o colesterol (Ferretti *et al.*, 2006; Srivastava, 2018).

Níveis baixos de lipoproteína de alta densidade acarretam em uma cascata de inflamação e maior risco de complicações cardiovasculares, que estão comumente associadas ao risco de desenvolvimento de DM2, com maior resistência à insulina, dificultando o controle glicêmico e suas complicações (Farbstein & Levy, 2012; Srivastava, 2018). Níveis elevados de lipoproteína de alta densidade e o risco reduzido de DM2 possuem uma relação de causa (Drew *et al.*, 2009; 2012; Farbstein & Levy, 2012; Yan *et al.*, 2024), coincidindo com a correlação negativa significativa de lipoproteína de alta densidade e glicemia ( $r = -0.25$ ,  $p = 0.039$ ), sugerindo que os indivíduos que apresentaram níveis mais alto de lipoproteína de alta densidade, tiveram seus níveis de glicemia em jejum mais baixos. Estes dados corroboram os obtidos pela APC normalizada, sugerindo que níveis mais altos de lipoproteína de alta densidade estão associados a menores variações de algumas variáveis relacionadas ao DM2 (Figura 18).

Vale ressaltar que os produtos finais de glicação avançada (AGEs) provocado pelo estresse oxidativo que a hiperglicemia causa, pode vir a tornar a lipoproteína de alta densidade disfuncional, perdendo suas funções anti-inflamatórias e propriedades

citoprotetoras e, portanto, podendo acarretar em câncer (Ferretti *et al.*, 2006; Pereira *et al.*, 2013; Perrone *et al.*, 2020; Islam *et al.*, 2022).

A glicemia elevada é um marcador primário do DM2 muito utilizado na área de saúde, visto que a hiperglicemia crônica está frequentemente associada à resistência à insulina. Estudos mostram que níveis elevados de glicose no sangue estão diretamente associados ao aumento do risco de diabetes *mellitus* tipo 2 e suas complicações relacionadas (American Diabetes Association, 2020). No presente estudo os níveis de glicemia não só se mostraram bastante elucidativos com as suas correlações entre as variáveis, como também se apresentaram como uma variável significativa em PC1, com carga acima de 0.300 na análise normalizada e na não normalizada (figura 17 e 18), o que indica que ela é uma das principais variáveis que explicam a variação nos dados em APC. A glicemia é um indicador direto da eficiência do metabolismo da glicose e da capacidade do corpo de regular os níveis de açúcar no sangue, sendo essencial para identificar e controlar o DM2 (Bjørnholt *et al.*, 1999; Acciaroli *et al.*, 2018). Essas correlações são importantes para entender a complexidade e as interações metabólicas em indivíduos com DM2. Inclusive a glicemia apresentou correlações positivas significativas com outras variáveis, como triglicerídeos, aspartato aminotransferase e escore de risco para DM2.

No entanto, a glicemia não apresentou relação significativa com idade, índice de massa corporal, alanina aminotransferase e com os danos de DNA visualizados na cauda do cometa. O teste do cometa é utilizado para detectar danos recentes no nível de fita do DNA, os quais são resultado de exposições agudas ou recentes a agentes estressantes e são refletidos por mudanças imediatas ou recentes no DNA (Lorenzo *et al.*, 2013; Collins *et al.*, 2023). Esses dados sugerem que a glicemia pode estar mais relacionada com danos genéticos de longo prazo, como os que são refletidos pelos MN (Polo & Jackson, 2011; Rahmoon *et al.*, 2023). Normalmente estes danos agudos são reparáveis pelas vias de resposta a danos no DNA ativadas em resposta aos danos imediatos, ao contrário dos danos genéticos acumulados ao longo do tempo, como os micronúcleos, que estão associados à glicação crônica e ao estresse oxidativo contínuo (Lorenzo *et al.*, 2013; Fenech *et al.*, 2020).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é frequentemente utilizada na prática clínica para monitorar o controle glicêmico a longo prazo. Esse exame mede a quantidade de glicose ligada à hemoglobina nas células vermelhas do sangue, refletindo os níveis médios de glicose no sangue relativos ao terceiro e quartos meses anteriores. No presente estudo, a

análise da hemoglobina glicada não foi realizada, pois é considerada um exame secundário para confirmação do diagnóstico na Atenção Básica de Saúde (ABS), solicitado apenas após a evidência de alteração na glicemia do paciente (Pititto *et al.*, 2023; Rodacki *et al.*, 2024).

Em suma, a análise de componentes principais (PCA) nos permitiu identificar as variáveis que mais contribuem para a variação nos dados e como elas estão inter-relacionadas. Para os dados não normalizados, considerando os indivíduos que apresentaram todas as variáveis, para PC1, as principais variáveis são escore de risco para DM2, glicemia, micronúcleo em eritrócitos; para PC2 a idade, micronúcleos em linfócitos binucleados e triglicerídeos. Enquanto que os dados normalizados da PCA preenchidos pelas médias, na PC1, as principais variáveis são micronúcleo em mucosa, glicemia, micronúcleo em eritrócitos, e para PC2 índice de massa corporal, triglicerídeos e alanina aminotransferase.

## **5.2 Danos no material genético e sua relação com as variáveis analisadas**

O DM2 está associado a uma inflamação crônica de baixo grau, que pode levar a danos ao DNA e formação de micronúcleos. A inflamação crônica ativa vias que causam danos oxidativos ao DNA, aumentando a taxa de mutações e instabilidade genômica (Wellen & Hotamisligil, 2005; Masenga, 2023). O estresse oxidativo, exacerbado por altos níveis de glicose e frutose, é um fator crítico no desenvolvimento de danos ao DNA. Este estresse oxidativo não apenas contribui para a progressão do DM2, mas também está associado a doenças cardíacas, declínio cognitivo e envelhecimento (Picard; Juster; Mcewenet, 2014).

A frequência de micronúcleos (MN) em diferentes tecidos oferece informações valiosas sobre a integridade genômica e sua relação com condições metabólicas e de saúde. Os micronúcleos ocorrem ao longo do tempo, com efeitos cumulativos de exposições crônicas ou repetidas, e são caracterizados por alterações genéticas persistentes (Fenech *et al.*, 2020).

A presença de micronúcleos (MN) prevaleceu nos grupos DM2 para todos os tipos celulares analisados (micronúcleo em eritrócitos, micronúcleo em mucosa e micronúcleos em linfócitos binucleados), indicando danos ao DNA exacerbados pelo estresse oxidativo. Dos três grupos, as médias foram mais altas no grupo de DM2 comparadas aos grupos pré-DM2 e controle (Figuras 11, 12 e 13).

Os resultados da APC apresentam nos indicadores de danos genéticos cargas significativas em múltiplos componentes, como para os micronúcleos em eritrócitos e micronúcleo em mucosa em PC1 carga 0.300, micronúcleos em linfócitos binucleados em PC1 carga 0.202 e normalizado 0.303 e para cauda do DNA evidenciada no teste do cometa, com carga alta significativas em PC1 de 0.227 e normalizado de 0.333. Além disso, os resultados indicaram fortes correlações entre a frequência de micronúcleo em células da mucosa oral e em micronúcleos de eritrócitos obtidos pelo esfregaço sanguíneo (MNS), sugerindo uma tendência consistente de danos genéticos em diferentes tipos de células. Essa associação sugere que fatores sistêmicos afetam a estabilidade genômica, impactando várias regiões do corpo, refletindo uma resposta universal a estressores internos e externos. Dessa forma, os dados discutidos destacam a importância de manter hábitos saudáveis para minimizar danos genéticos e reduzir o risco de complicações metabólicas, uma vez que após existentes, os danos parecem não ser reparados.

Além disso, micronúcleo em eritrócitos, micronúcleos em linfócitos binucleados e micronúcleo em mucosa mostraram correlações positivas com a glicemia, o que indica que o aumento dos níveis de glicose pode estar relacionado ao estresse oxidativo, resultando em danos genéticos mensuráveis (Rahmoon *et al.*, 2023). Neste contexto, destaca-se a importância do controle glicêmico na prevenção de instabilidade genômica e suas consequências (Deo *et al.*, 2020; Franzke; Schwingshackl; Wagner, 2020).

O teste do cometa também apresentou correlação positiva com aspartato aminotransferase e escore de risco para DM2. Níveis elevados de aspartato aminotransferase no sangue indicam lesões celulares nesses tecidos, sucedendo na liberação desta enzima na corrente sanguínea (Otto-Ślusarczyk; Graboń; Mielczarek-Puta, 2016). A correlação positiva entre aspartato aminotransferase e os danos ao DNA do cometa, sugere que lesões celulares provocadas por estresse oxidativo, inflamação, ou agente tóxicos, que possivelmente vão liberar aspartato aminotransferase, também podem estar associadas a danos ao DNA (cometa) recentes. Quanto a correlação positiva entre escore de risco para DM2 e danos ao DNA cometa, este dado sugere que indivíduos com maior risco de diabetes *mellitus* do tipo 2 podem ter maior susceptibilidade a danos ao DNA reversíveis, sendo indicado que a aplicação de estratégias que diminuam o risco do desenvolvimento de DM2 provavelmente também evitarão danos agudos ao DNA.

Corroborando estes dados, os danos ao DNA evidenciados pela cauda do cometa apresentaram correlação negativa com lipoproteína de alta densidade, lipoproteína

envolvida no transporte reverso de colesterol com propriedade antioxidante e anti-inflamatória. Este feito pode estar indicando que níveis baixos de lipoproteína de alta densidade estão associados a um aumento no estresse oxidativo e inflamação, causando danos a nível molecular (Ronsein & Vaisar, 2017).

A associação entre a presença de micronúcleos e níveis elevados de aspartato aminotransferase, um marcador de dano hepático, foi revelada no presente trabalho. Tanto micronúcleo em eritrócitos, micronúcleos em linfócitos binucleados quanto micronúcleo em mucosa apresentaram correlações positivas com aspartato aminotransferase, sugerindo que condições que comprometem a função hepática podem desencadear uma resposta sistêmica de instabilidade genômica crônica. Isso reforça a importância de monitorar a saúde hepática em contextos metabólicos adversos, como o diabetes.

A lipoproteína de alta densidade também apresentou correlações negativas estatisticamente significativas com os biomarcadores celulares (micronúcleo em eritrócitos, micronúcleo em mucosa, cauda do cometa de DNA) que podem apresentar propriedades citoprotetoras, mostrando que níveis mais altos de lipoproteína de alta densidade estão associados a menos danos ao DNA. Coincidindo com a literatura na qual relata que a lipoproteína de alta densidade exerce sua capacidade de reduzir os níveis de EROs e como estes possuem a capacidade de alterar o DNA celular, lipídios e proteínas (Tolbert; Shy; Allen, 1992; Ferretti *et al.*, 2006; Holland *et al.*, 2008; Ruscica *et al.*, 2018; Islam *et al.*, 2022).

No entanto, os resultados mostraram que não houve correlação significativa da lipoproteína de alta densidade com micronúcleo de linfócito binucleado ( $r=-0.17$ ;  $p=0.19$ ), o que pode indicar que o efeito protetor da lipoproteína de alta densidade contra o dano ao DNA pode variar dependendo do tipo de célula e sua possível influência mais pronunciada em células de rápida regeneração, visto que as de linfócitos possuem um *turnover* mais lento depende do tipo e são mais ativamente atuantes na resposta imunológica, ressaltando que a dinâmica dos micronúcleos em linfócitos pode ser influenciada por vários fatores (Sprenst & Tough, 1994; Streffer *et al.*, 1998).

### **5.3 Impacto da atividade física na saúde de indivíduos com DM2 e na integridade do material genético**

A distribuição dos grupos na PCA (Figura 19) demonstra o impacto da atividade física, onde os indivíduos que praticam atividade física se diferenciam de sedentários.

Isso sugere que a prática de atividade física pode influenciar os marcadores bioquímicos e genéticos associados ao DM2.

Os resultados da análise de Kruskal-Wallis revelaram que há diferença significativa no escore de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (ERDM2) entre os diferentes grupos (KW = 11,56,  $p < 0.041$ ). Isso sugere que a atividade física e a presença de pré-DM2 e DM2 influenciam significativamente o escore de risco. Indivíduos com DM2 que não se envolvem em atividades físicas obtêm um risco consideravelmente maior de desenvolver complicações ou progressão de diabetes em comparação com os controles sedentários (Pauli *et al.*, 2009; Maulida; Prajitno; Sulistiawaty, 2022). E considerando que o escore de risco para DM2 também utiliza outras variáveis como idade, índice de massa corporal, histórico de tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, alimentação, atividade física, histórico familiar e glicose, possui uma averiguação de maior amplitude das variáveis que estão associadas ao desenvolvimento de DM2, mas também para variáveis nas quais estão correlacionadas a danos ao DNA causadas por estresse oxidativo (Lindström & Tuomilehto, 2003).

A análise de variância (ANOVA) apresentou alta significância estatística para o fator grupo na variância dos níveis de glicemia ( $F(2,20) = 21.79$ ,  $p < 0.0001$ ), indicando diferenças significativas nos níveis de glicemia entre os grupos. No entanto, a atividade física ( $F(1,20) = 0.59$ ,  $p = 0.4477$ ) e a interação entre grupo e atividade física ( $F(2,20) = 0.0668$ ,  $p = 0.9355$ ) não mostraram significância estatística. Isso sugere que embora existam diferenças significativas nos níveis de glicemia entre os grupos, a prática de atividade física e a interação entre os grupos e a atividade física não afetam significativamente esses níveis.

A atividade física tem um papel bem estabelecido na melhoria do perfil glicêmico em indivíduos com DM2 e a atividade física aumenta a sensibilidade à insulina, ajudando a reduzir os níveis de glicose no sangue (Sousa; Santos; Pardono, 2014; Sylow *et al.*, 2017; Evans *et al.* 2019; Ghafouri-Fard *et al.*, 2022; Maulida; Prajitno; Sulistiawaty, 2022; Michielsen *et al.* 2022). No entanto, Munan e colaboradores (2020) avaliaram os níveis de glicemia em jejum e de hemoglobina glicada durante 12 dias e apresentaram que a prática de atividade não reduziu as concentrações de glicose de 24 horas em pessoas com DM2, o que pode dizer que a atividade física pode ter ação benéfica quando praticadas a um prazo longo e continuamente, podendo também estar relacionada ao tipo de atividade física praticada e a intensidade do mesmo. No presente estudo, as médias  $\pm$  erro padrão mostraram que o grupo com prática de atividade física apresentou níveis mais

elevados de glicemia no geral (figura 5), mas ressalta-se que não foi possível acompanhar os indivíduos com relação à prática de atividade física, sendo considerado apenas as informações autodeclaradas, pode ter influenciado os resultados devido à falta de monitoramento direto pode levar a sobrestimar da quantidade e intensidade da atividade física praticada, implicando a exatidão quanto ao impacto da atividade física nos parâmetros estudados.

A Atenção Básica de Saúde no Brasil oferece tratamento gratuito para o controle do nível glicêmico, que inclui medicamentos, orientação sobre atividade física e dietas adequadas. No entanto, a efetividade dessas estratégias é limitada pela adesão insuficiente dos pacientes aos regimes terapêuticos completos. Muitos pacientes seguem apenas o tratamento medicamentoso, negligenciando a importância da atividade física regular e da alimentação saudável (Panarotto *et al.*, 2009; Mendes, 2012; Maeyama *et al.*, 2020). E para melhorar é essencial que ocorra uma educação em saúde integrada, com abordagem abrangente na atenção básica de saúde, o qual ainda sofre com adversidades e dificuldades na promoção de práticas de hábitos saudáveis e na valorização do trabalho em equipe. Ressalta-se a necessidade da conscientização da importância do controle glicêmico e aproximação desses indivíduos portadores de DM2 que necessitam de fato de suporte contínuo em todas as atividades oferecidas para controle glicêmico (Maeyama *et al.*, 2020).

Apesar da dominância de MN nos grupos DM2, para micronúcleo em eritrócitos e micronúcleos em linfócitos binucleados, os grupos que praticam atividade física não apresentaram médias menores que os sem atividade física. Como apresentado em micronúcleo em eritrócitos, os pré-DM que praticam atividade física apresentaram mais MN que os indivíduos pré-DM que não praticam atividade física, o que pode ter ocorrido a falta de transparência e devemos considerar que depende do que a pessoa deliberou como atividade física na autodeclaração (Figura 11).

Vale ressaltar que a atividade física moderada é geralmente associada a uma diminuição do estresse oxidativo e a uma melhora nos mecanismos de reparação do DNA, o que pode resultar em uma redução na formação de micronúcleos (Goto *et al.*, 2007; Ristow & Schmeisser, 2011; Merry & Ristow, 2016;). No entanto, a prática de atividade física intensas pode, temporariamente, aumentar danos ao DNA, podendo se manter significativo dentre 2h a 1 dia após a atividade física. Porém estudos trazem que esse aumento não foi verificado em protocolos de acompanhamento longo, condizendo então que esta elevação tende a ser transitória e geralmente é compensada pela

adaptação do corpo a atividade física e compensada pelos efeitos antioxidantes. Deste modo, mais informações detalhadas sobre o tempo e a intensidade da atividade física poderiam contribuir positivamente ao estudo, fornecendo um contexto mais preciso para interpretar nossos resultados (Tryfidou *et al.*, 2020).

Os dados sugerem que as células da mucosa (micronúcleo em mucosa) podem ser mais sensíveis aos efeitos benéficos da atividade física, apresentando menos danos em indivíduos que praticam atividade física (Figura 12). Em contraste, os eritrócitos (micronúcleo em eritrócitos) e linfócitos (micronúcleos em linfócitos binucleados) não mostraram uma redução significativa nos danos com a prática de atividade física. Essa variação na resposta a atividade física entre diferentes tipos celulares pode estar relacionada a várias características intrínsecas dessas células, como a taxa de renovação celular, a exposição a agentes oxidantes e as capacidades de reparo de danos ao DNA (Fenech & Bonassi, 2011; Fenech *et al.*, 2020). Além disso, a magnitude do impacto da atividade física pode variar dependendo do grupo estudado. Por exemplo, indivíduos com DM2 podem necessitar de intervenções mais intensivas para alcançar melhorias significativas em seus fatores de risco em comparação com indivíduos pré-DM ou controles.

Com relação aos micronúcleos em mucosa oral, houve uma diferença significativa entre os grupos na média (KW=25,21,  $p=0.0001$ ). Tanto o grupo DM2 sem atividade física ( $6,083 \pm 0,65$ ) quanto o grupo DM2 com atividade física ( $5,45 \pm 0,72$ ) diferiram significativamente dos grupos pré-DM2 e controle, sugerindo que a atividade física pode atenuar, mas não eliminar, os danos celulares em indivíduos com DM2. As células da mucosa têm uma alta taxa de renovação devido à sua exposição constante a agentes oxidantes e outros estressores ambientais na cavidade oral. Essa alta taxa de renovação celular pode torná-las mais responsivas aos efeitos protetores da atividade física, que incluem a melhora da capacidade antioxidante e a redução do estresse oxidativo. A atividade física pode promover mecanismos de reparo celular mais eficientes nessas células, resultando em uma diminuição dos danos ao DNA (Bolognesi & Fenech, 2013; Gómez-meda *et al.*, 2016; Zelenka; Koncošová; Ruml, 2018; Bamia, 2019; Fenech *et al.* 2020).

Indivíduos com pré-diabetes apresentaram alguns fatores de risco elevados, como resistência à insulina. Por outro lado, os indivíduos com DM2 tendem a ter fatores de risco mais elevados e desregulados, como hiperglicemia persistente, dislipidemia e inflamação crônica. Já os indivíduos do grupo controle geralmente possuem níveis mais baixos

desses fatores de risco (Health Organization, 2006; *American Diabetes Association*, 2020; Junior *et al.*, 2022). Ao observar todos os grupos, considerando só aqueles que realizam atividades físicas, essa classificação de risco de danos ao DNA procede, seguindo que o grupo DM2 com atividade física apresenta a maior média ( $5,45 \pm 0,72$ ), seguindo pelo grupo pré-DM2 com atividade física ( $0,6 \pm 0,4$ ) sendo o grupo controle com atividade física no qual apresenta a menor média ( $0,307 \pm 0,17$ ). No qual inclusive mesmo comparando o grupo DM2 sem atividade física com controle sem atividade física ( $p = 0.0124$ ), a comparação apresentou diferenças significativas, com os níveis de micronúcleo em mucosa mais elevados no grupo DM2 ( $6,083 \pm 0,65$ ) comparados aos controles ( $0,416 \pm 0,14$ ). Isso indica que, além de não praticar atividade física, a condição de DM2 está associada a um aumento substancial nos danos ao DNA (Health Organization, 2006; *American Diabetes Association*, 2020; Donath & Shoelson 2011).

Nesse estudo os resultados trouxeram também que dentre o total de indivíduos, 23 se classificaram como fumantes ou ex-fumantes, 12 (27.91%) realizam atividade física e 11 (31.43%) não realizam atividade física regular. No entanto, apenas um indivíduo de fato fumava e era do grupo diabéticos que não realizava atividade física, enquanto os outros indivíduos eram ex-fumantes. Observou-se que a maioria faz parte do grupo de DM2, com 6 (28.57%) indivíduos que realizam atividade física, e 7 (50%) que não realizam atividade física (Tabela 2). Estudos indicam o desenvolvimento do DM2 pode ser uma outra potencial consequência do tabagismo, além do crescente risco de doença cardiovascular (Gunton *et al.*, 2002; Maddatu; Anderson-Baucum; Evans-Molina, 2017). Observações que podem também serem consideradas visto que há também associação entre maior frequência de micronúcleo em fumantes, todavia a literatura traz que a duração do tabagismo pode agravar a frequência de micronúcleo, e considerando ser a maioria ex-fumantes pode não ter ocorrido grande impacto, mas que deve ser mais investigado (Naderi; Farhad; Sarshar, 2012; Cruz *et al.*, 2021).

A análise de micronúcleos em eritrócitos revelou uma diferença significativa entre os grupos de DM2, pré-DM2 e controle, com e sem atividade física (KW=21,45;  $p=0.0001$ ). O grupo controle não apresentou presença de micronúcleo em eritrócitos ( $0 \pm 0$ ), enquanto o grupo DM2 sem atividade física teve a média mais alta de micronúcleo em eritrócitos ( $3,583 \pm 0,46$ ), indicando maior instabilidade genômica. Comparativamente, o grupo DM2 que pratica atividade física apresentou uma média ligeiramente menor de micronúcleo em eritrócitos ( $3,333 \pm 0,65$ ), sugerindo que a atividade física pode atenuar, mas não eliminar, a instabilidade genômica associada ao DM2.

Ni e colaboradores (2023) indicam que a atividade física pode reduzir a peroxidação lipídica nas membranas celulares dos eritrócitos, preservando sua integridade e diminuindo a formação de radicais livres. No entanto, mesmo com esses benefícios, os danos ao DNA já presentes nos eritrócitos podem persistir devido à sua estabilidade e à menor taxa de renovação. Assim, a redução na peroxidação lipídica pode não ser suficiente para eliminar completamente os danos ao DNA acumulados (Giraud *et al.*, 1984). Conforme nossos resultados, o grupo pré-DM2 que pratica atividade física teve uma média mais alta de micronúcleo em eritrócitos ( $1,42 \pm 0,48$ ) comparado ao grupo pré-DM2 que não pratica atividade física ( $1 \pm 0,48$ ) (Figura 11). Embora isso pareça contraintuitivo, pode ser explicado pela adaptação inicial a atividade física, onde o aumento temporário do estresse oxidativo pode ocorrer antes que os mecanismos antioxidantes sejam plenamente induzidos (Siu *et al.*, 2011), algo que não foi acompanhado em nossos estudos.

Esses achados são consistentes com a ideia de que a atividade física regular pode conferir resistência ao dano ao DNA, mas que os efeitos podem variar dependendo do estado de saúde inicial dos indivíduos e do tempo de adaptação a atividade física. Assim, nossos resultados sugerem que a prática de atividade física pode ter um papel modulador importante na estabilidade genômica, especialmente em indivíduos com DM2 e pré-DM2.

Diferença significativa entre os grupos na média de micronúcleos em linfócitos binucleados entre os grupos de DM2, pré-DM2 e controle, com e sem atividade física foram observados (KW=15,11,  $p=0.0098$ ). Considerando-se os grupos DM2, pré-DM2 e controle sem distinção de atividade física, pode-se notar que a detecção é de maiores médias de micronúcleos em linfócitos binucleados nos grupos DM2. Quando analisado o grupo DM2 com atividade física ( $2,27 \pm 0,28$ ) e controle com atividade física ( $0 \pm 0$ ), o grupo controle apresentou média nula para a presença de MN com significância de ( $p=0,00059$ ). O grupo controle também mostrou a média mais baixa quando comparado com o grupo pré-DM2, seguindo com o grupo DM2, com a média mais alta dentre os grupos (Figura 13).

No entanto, os grupos de DM2 com atividade física apresentaram médias mais altas de micronúcleos ( $2,27 \pm 0,28$ ), comparados aos DM2 sem atividade física ( $1,53 \pm 0,36$ ), sugerindo que a atividade física pode não ser suficiente para reduzir os danos ao DNA nesses tipos de células. Esses achados podem ser contextualizados pela literatura existente sobre o estresse oxidativo e os efeitos da atividade física. Powers e colaboradores (2011) destacam que o exercício muscular pode estar associado ao

estresse oxidativo em humanos, resultando em danos oxidativos às macromoléculas no sangue e no músculo esquelético.

Além disso, para este grupo (DM2 com atividade física) as variações no estado de condicionamento físico, o uso de medicamentos (quadro 2), as intensidades das atividades ou quando iniciou a prática e até mesmo a variação genética individual podem desempenhar papéis importantes na resposta a atividade física e nos níveis de danos ao DNA. Inclusive é possível que outros fatores predispostos deste grupo podem estar contribuindo para o aumento dos danos, como a obesidade, dislipidemia e a saúde hepática, que também foram constatadas neste estudo (quadro 3). Esses fatores podem agravar o estresse oxidativo e reduzir a capacidade de reparo do DNA (Srivastava, *et al.* 2013; Franzke; Schwingshackl; Wagner, 2020; Zhang, *et al.* 2024).

Nosso estudo corrobora os dados de que a atividade física podem não ser suficientes para reduzir os danos ao DNA em linfócitos de indivíduos com DM2, especialmente em um contexto de hiperglicemia crônica, que já predispõe os indivíduos a maior estresse oxidativo resultando em danos ao DNA que não são completamente solucionados pela atividade e embora o atividade física regular possa ter efeitos benéficos antioxidantes, a magnitude desses efeitos pode variar (Sprenst & Tough, 1994; Streffer *et al.*, 1998; Goto *et al.*, 2007; Siu *et al.*, 2011; Fenech *et al.*, 2020; Kirsch-Volders *et al.* 2020).

A distinção clara entre os grupos (DM2, pré-DM e controle) através da análise de micronúcleos destaca a potencial utilidade deste biomarcador para avaliar o dano ao DNA em diferentes estados metabólicos. Mas os estudos verificando o impacto da atividade física frente aos linfócitos devem ser ainda mais explorados, visto que ainda há muitas lacunas nas quais calcule os EROs produzidos através da atividade física e seu contrabalanços (Goto *et al.*, 2007; Powers; Nelson; Hudson, 2011).

Portanto, nossos resultados ressaltam a complexidade da resposta celular a atividade física em diferentes contextos metabólicos e a evidência de que é possível distinguir os grupos (DM2, pré-DM e controle) através da análise de micronúcleo demonstrada pelos dados deste estudo.

O mesmo ocorre nos resultados do teste de fragmentação do DNA, evidenciados pela cauda do teste do cometa, que indicaram uma significância estatística para o fator grupo ( $F(2,40) = 15,44$ ,  $p < 0,0001$ ), sugerindo que há diferenças notáveis na fragmentação do DNA entre os grupos estudados (DM2, pré-diabetes e controle).

Ainda, a interação significativa entre grupo e atividade física ( $F(2,40) = 3,46$ ,  $p = 0,0411$ ) indica que a nível de prática de atividade física modula o efeito do estado

glicêmico na fragmentação do DNA. No entanto, a atividade física isoladamente não foi significativa ( $F(1,40) = 0,0658$ ,  $p = 0,7988$ ), sugerindo que a simples prática de atividade física, sem considerar o status glicêmico, não é suficiente para alterar significativamente a fragmentação do DNA.

Esses achados sugerem que o controle glicêmico eficaz, junto com a gestão de outras variáveis que causam desordens metabólicas, é crucial para minimizar o dano ao DNA (Lorenzo *et al.*, 2013; Collins *et al.*, 2023).

#### **5.4 Limitações do estudo**

Apesar dos achados relevantes deste estudo, algumas limitações observadas ao longo da pesquisa devem ser consideradas. A coleta de material biológico em humanos frequentemente enfrenta dificuldades logísticas e variações individuais que não podem ser controladas. Portanto, houve desafios para recrutar indivíduos totalmente comprometidos com todas as etapas necessárias, que exigiam tempo e disponibilidade. Além disso, devido à variabilidade nas condições de saúde dos participantes, algumas análises não puderam ser mensuradas adequadamente e, por isso, foram excluídas.

Encontrar indivíduos saudáveis para compor o grupo controle também foi um desafio, pois geralmente este grupo não frequenta os centros de saúde, nossos principais pontos de recrutamento de voluntários. Outro ponto a ser considerado é que buscamos realizar testes viáveis dentro do contexto da atenção primária à saúde, simulando a realidade desse cenário. Por essa razão, alguns exames que poderiam ter nos auxiliado a identificar variâncias com maior precisão, como a hemoglobina glicada e a teste de bioimpedância para análise da composição corporal não foram realizados, o que pode ter impactado os resultados.

Por fim, embora as técnicas menos onerosas tenham mostrado uma relação significativa entre atividade física e danos ao DNA, é necessário contar com profissionais capacitados para realizar as análises microscópicas, definindo rigorosamente os parâmetros exigidos. A análise dos linfócitos binucleados foi particularmente desafiadora, pois a condição de saúde dos participantes pode interferir na eficácia da técnica, resultando na exclusão de amostras que não apresentavam resultados confiáveis.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença multifatorial, além dos fatores genéticos envolvidos, é comum que indivíduos apresentem DM2 posteriormente ao ganho de peso, cujo desencadeamento se dá por meio de sedentarismo e dieta hipercalórica (Kumar, 2010; Chatterjee; Khunti; Davies, 2017; Rodacki *et al.*, 2023; 2024). Assim, indivíduos com obesidade e DM2 podem apresentar alterações no metabolismo lipídico e função hepática, os quais podem ser mensurados por diversos marcadores bioquímicos, que incluem triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de alta densidade, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase. A análise desses biomarcadores é essencial para o monitoramento e tratamento da doença, fornecendo insights sobre a saúde metabólica dos pacientes (Albrink & Man, 1958; Senior, 2012; Farbstein & Levy, 2012; Guerrero-Romero, 2013; Srivastava 2013; Srivastava, 2018; Babic, *et al.*, 2019; Nichols, 2019; Son; Ha; Lee, 2021; Xie W *et al.* 2022). Neste contexto, é importante que clinicamente haja indicação de redução do índice de massa corporal, com dieta equilibrada e atividade física regular, o que pode ajudar a prevenir condições associadas a níveis altos de triglicerídeos, prevenindo complicações metabólicas e cardiovasculares (Large e Arner, 1998; Guilherme *et al.*, 2008; Global BMI Mortality Collaboration *et al.*, 2016; Sancar, 2022; Yang *et al.*, 2024).

Essas evidências destacam a importância de uma abordagem multifatorial na avaliação de riscos e danos em indivíduos com DM2. A correlação entre danos ao DNA e marcadores hepáticos e lipídicos sugere que o fígado e o metabolismo lipídico desempenham papéis cruciais na manutenção da integridade genômica em indivíduos com DM2.

Ainda, todos os marcadores genotóxicos mostraram diferenças entre os grupos analisados, podendo ser consideradas valiosas ferramentas na prevenção, rastreamento, acompanhamento e progressão de diabetes *mellitus* tipo 2. O teste de micronúcleos em linfócitos binucleados e o ensaio cometa não apresentaram provável sensibilidade a atividade física e são técnicas mais caras e difíceis de serem empregadas na prática.

Contudo, quando pensado no contexto da atenção básica à saúde, os resultados da técnica de análise da frequência micronúcleo de mucosa oral e de eritrócitos que apresentaram diferenças significativas entre os indivíduos que praticam atividade física dos sedentários, e por serem técnicas mais simples, pouco onerosas, rápidas e que não necessitam de estrutura laboratorial refinada, poderiam ser utilizadas complementarmente

como um preditor de saúde na atenção primária à saúde. Para tal, seria necessário um profissional capacitado para coleta das células, confecção e análise das lâminas.

Além disso, alinhando-se às orientações dos núcleos de saúde, que reforçam os benefícios da prática de atividade física no cuidado de indivíduos com DM2, os resultados deste estudo mostraram que aqueles com DM2 e pré-diabetes que não praticam atividade física regularmente apresentam maior instabilidade genômica. No entanto essa instabilidade pode variar conforme o tipo celular analisado e a condição de saúde inicial dos grupos. Ainda que, mesmo com a prática de atividade física, o grupo diabético apresenta mais danos genéticos do que indivíduos saudáveis, o que destaca a complexidade dos fatores envolvidos.

Esses achados fornecem uma visão abrangente da inter-relação entre atividade física, danos genéticos, marcadores bioquímicos e o risco de diabetes, destacando a importância de um monitoramento contínuo e de estratégias preventivas para a saúde metabólica.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCIAROLI, Giada *et al.*. 2018. *Diabetes and prediabetes classification using glycemically variability indices from continuous glucose monitoring data*. **J. Diabetes Sci. Technol.**, v. 12, n. 01, p. 105-113, jan. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1932296817710478>>. Acesso em: 01 jun. 2024.

ADA (American Diabetes Association). 2014. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v. 37, suppl 01. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357215/>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

ADA (American Diabetes Association). 2020. *Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020*. **Diabetes Care**, v. 43, n. suppl. 01, p. S14-S31. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862745/>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

ADA (American Diabetes Association). 2021. *Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021*. **Diabetes Care**, v. 44, suppl. 01, p. S15-S33. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>>. Acesso em: 7 jun. 2024.

AHLQVIST, Emma *et al.*. 2018. *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*. **The Lancet: diabetes & endocrinology**, v. 06, n. 05, p. 361-369. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

ALAMI, Farkhondeh; ALIZADEH, Mohammad; SHATERI, Kamran. 2022. *The effect of a fruit-rich diet on liver biomarkers, insulin resistance, and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial*. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 57, n. 10, p. 1238-1249. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2071109>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ALBRINK, Margaret J.; MAN, Evelyn B.. 1958. *Serum triglycerides in health and diabetes*. **Diabetes**, v. 07, n. 03, p. 194-201. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/diab.7.3.194>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ALGHADIR, Ahmad H.; ALY, Farag A.; GABR, Sami A.. 2014. *Effect of moderate aerobic training on bone metabolism indices among adult humans*. **Pak. J. Med. Sci.**, v. 30, n. 04, p. 840-844. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12669/pjms.304.4624>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

ALMEIDA-PITITTO, Bianca de *et al.*. 2015. *Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management*. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 08, p. 17-28. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609989/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BABIC, Nermina *et al.*. 2019. *The triglyceride/HDL ratio and triglyceride glucose index as predictors of glycemically control in patients with diabetes mellitus type 2*. **Medical archives**, v. 73, n. 03, p. 163. Disponível em: <<https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.163-168>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

BAHIA, Luciana; ALMEIDA-PITITTO, Bianca de. 2024. **Tratamento do DM2 no SUS**: diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://doi.org/10.29327/5412848.2024-3>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

BAMIA, Christina. 2019. *Cancer risk reduction through lifestyle changes*. In: BOFFETTA, Paolo; HAINAUT, Pierre. **Encyclopedia of Cancer**. 3. ed.. Cambridge, Massachusetts, EUA: Academic Press, p. 243-249. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128012383960604>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

BANDAY, M. Z.; SAMEER, A. S.; NISSAR, S.. 2020. *Pathophysiology of diabetes: an overview*. **Avicenna Journal of Medicine**, v. 10, n. 04, p. 174-188. Disponível em: <[http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.4103/ajm.ajm_53_20)>. Acesso em: 07 jun. 2024.

BERTOLUCI, Marcello Casaccia *et al.*. 2020. *Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus*. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 01, p. 01-30. DOI: 10.1186/s13098-020-00551-1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13098-020-00551-1>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

BJØRNHOLT, JØRGEN V. *et al.*. 1999. *Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death: results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men*. **Diabetes Care**, v. 22, n. 01, p. 45-49, jan. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10333902>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

BOLOGNESI, Claudia *et al.*. 2013. *The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay: an update and expanded photogallery*. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 753, n. 02, p. 100-113. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942275/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BOLOGNESI, Claudia; FENECH, Michael. 2013. *Micronucleus assay in human cells: lymphocytes and buccal cells*. **Methods in Molecular Biology**, v. 1044, p. 191-207, 2013. Disponível em: <[https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-529-3\\_10](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-529-3_10)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BONASSI, Stefano *et al.*. 2007. *An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans*. **Carcinogenesis**, v. 28, n. 03, p. 625-631. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973674/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BONASSI, Stefano *et al.*. 2009. *State of the art survey of the buccal micronucleus assay--a first stage in the HUMN(XL) project initiative*. **Mutagenesis**, v. 24, n. 04, p. 295-302. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477934/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BOUDOU, P. *et al.*. 2001. *Exercise training-induced triglyceride lowering negatively correlates with DHEA levels in men with type 2 diabetes*. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 08, p. 1108-1112. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801637>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BRASIL. 2023. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e

distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde. 131 p.. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2023.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2013. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_doenca\\_cronica\\_cab35.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf)>. Acesso em: 09 jun. 2024.

BRIANEZI, Gabrielli; CAMARGO, João Lauro Viana de; MIOT, Hélio Amante. 2009. Desenvolvimento e validação de técnica quantitativa de análise de imagem para avaliação do teste do cometa corado pela prata. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 04, p. 325-334. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000400010>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

CASPERSEN, Carl J.; POWELL, Kenneth E.; CHRISTENSON, Gregory M.. 1985. *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. **Public Health Reports**, v. 100, n. 2, p. 126. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424733/>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

CATTIN, Luigi. 2016. *Diabetes Mellitus: etiology, pathophysiology and clinical classification*. **Giornale Italiano di Nefrologia: Organo Ufficiale Della Societa Italiana di Nefrologia**, v. 33, n. S68, p. gin/33.S68.6-gin/33.S68.6. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/27960014>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J.. 2017. *Type 2 diabetes*. **Lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2239-2251. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190580/>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

COLLINS, Andrew *et al.*. 2014. *The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: the ComNet project*. **Mutation Research Reviews in Mutation Research**, v. 759, n. 01, p. 27-39. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184488/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

COLLINS, Andrew *et al.*. 2023. *Measuring DNA modifications with the comet assay: a compendium of protocols*. **Nature Protocols**, v. 18, n. 03, p. 929-989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707722/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

CRISAFULLI, Antonio *et al.*. 2020. *Diabetic cardiomyopathy and ischemic heart disease: Prevention and therapy by exercise and conditioning*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 08. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2896>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

CRUZ, Beatriz Serralheiro *et al.*. 2021. *Association between DNA ploidy and micronucleus frequency in chronic smokers and impact of smoking cessation*. **Human & Experimental Toxicology**, v. 40, n. 08, p. 1374-1382. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0960327121991904>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

- DEGRASSI, Francesca; TANZARELLA, Caterina. 1988. *Immunofluorescent staining of kinetochores in micronuclei: a new assay for the detection of aneuploidy*. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, v. 203, n. 05, p. 339-345. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3050494/>>. Acesso em: 28 jul. 2014.
- DEO, P.; MCCULLOUGH, C. L.; ALMOND, T.; JAUNAY, E. L.; DONNELLAN, L.; DHILLON, V. S.; FENECH, M.. 2020. *Dietary sugars and related endogenous advanced glycation end-products increase chromosomal DNA damage in WIL2-NS cells, measured using cytokinesis-block micronucleus cytome assay*. **Mutagenesis**, v. 35, n. 02, p. 169-177. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971590/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- DEO, Permal; FENECH, Michael; DHILLON, Varinderpal S.. 2021. *Association between glycation biomarkers, hyperglycemia, and micronucleus frequency: a meta-analysis*. **Mutation Research. Reviews in Mutation Research**, v. 787. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083054/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- DONATH, Marc Y.; SHOELSON, Steven E.. 2011. *Type 2 diabetes as an inflammatory disease*. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 02, p. 98-107 <<https://doi.org/10.1038/nri2925>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- DONNELLAN, Leigh et al.. 2022. *Folic acid deficiency increases sensitivity to DNA damage by glucose and methylglyoxal*. **Mutagenesis**, v. 37, n. 01, p. 24-33. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35079805/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- DREW, Brian G. et al.. 2009. *High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus*. **Circulation**, v. 119, n. 15, p. 2103-2111. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.843219>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- DREW, Brian G. et al.. 2012. *The emerging role of HDL in glucose metabolism*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 08, n. 04, p. 237-245. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.235>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- ELIA, Marinos. 2001. *Obesity in the elderly*. **Obesity research**, v. 09, n. S11, p. 244S-248S. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/oby.2001.126>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- EREMINA, Natalya V. et al.. 2021. *Genotoxic markers in patients with diabetes mellitus (Literature review)*. **Ecological Genetics**, v. 19, n. 02, p. 143-168. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.17816/ecogen65073>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- ESTAKI, Mehrbod; DECOFFE, Daniella; GIBSON, Deanna L.. 2014. *Interplay between intestinal alkaline phosphatase, diet, gut microbes and immunity*. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15650-15656. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400448/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- EVANS, Parker L. et al.. 2019. *Regulation of skeletal muscle glucose transport and glucose metabolism by exercise training*. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2432. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/nu11102432>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- FALCÃO-LIMA, Giulia Oliveira; SILVA-SANTOS, Luana Cristina; FARO, André. 2022. *Influência de fatores psicológicos e sociais nos comportamentos preventivos de saúde dos homens*. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 14, n. 04, p. 197-210. Disponível em: <<https://doi.org/10.20435/pssa.v14i4.1862>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FARBSTEIN, Dan; LEVY, Andrew P.. 2012. *HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments*. **Expert Rev. Cardiovasc. Ther.**, v. 10, n. 03, p. 353-361. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22390807/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. 2006. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation**. Genebra, Suíça: WHO/FID, p. 01-50. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

FENECH, Michael *et al.*. 1999. *The Human MicroNucleus Project—an international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans*. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 428, n. 01-02, p. 271-283. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517999/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FENECH, Michael *et al.*. 2003. *HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures*. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 534, n. 01-02, p. 65-75. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00249-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00249-8)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FENECH, Michael *et al.*. 2020. *Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans*. **Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.**, v. 786, p. 108342. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339572/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FENECH, Michael; BONASSI, Stefano. 2011. *The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes*. **Mutagenesis**, v. 26, n. 01, p. 43-49. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164181/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FENECH, Michael. 1993. *The cytokinesis-block micronucleus technique: a detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations*. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 285, n. 01, p. 35-44. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(93\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(93)90049-1)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FENECH, Michael. 2000. *The in vitro micronucleus technique*. **Mutation research**, v. 455, n. 01-02, p. 81-95. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113469/>>. Acesso em: 5 jun. 2024.

FENECH, Michael. 2007. *Cytokinesis-block micronucleus cytome assay*. **Nature protocols**, v. 02, n. 05. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nprot.2007.77>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

FERRETTI, Gianna *et al.*. 2006. *Structural modifications of HDL and functional consequences*. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 01, p. 01-07. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157342/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FRANZKE, Bernhard; SCHWINGSHACKL, Lukas; WAGNER, Karl-Heinz. 2020. *Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in*

*diabetes and obesity - a systematic review and meta-analysis. Mutation research. Reviews in mutation research*, v. 786, p. 108343. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339574/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FRASER, Abigail *et al.*. 2009. *Alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. Diabetes care*, v. 32, n. 04, p. 741-750. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2660465/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

FUJIMURA, Rei *et al.*. 1997. *Effect of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers of bone metabolism. Journal of Bone and Mineral Research*, v. 12, n. 04, p. 656-662. Disponível em: <<https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.656>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

GARCIA, Luis Henrique Costa; CARDOSO, Nicolas de Oliveira; BERNARDI, Cláudia Maria Canestrine do Nascimento. 2019. Autocuidado e adoecimento dos homens: uma revisão integrativa nacional. *Revista Psicologia e Saúde*, v. 11, n. 03, p. 19-33. Disponível em: <<https://doi.org/10.20435/pssa.v11i3.933>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

GBD 2016. *Brazil Collaborators*. 2018. *Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet*, v. 392, n. 10149, p. 760-775. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31221-2)>. Acesso em: 28 jul. 2024.

GHAFOURI-FARD, Soudeh *et al.*. 2022. *A concise review on the interaction between genes expression/polymorphisms and exercise. Human Gene*, v. 33, p. 201050. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2773044122000249>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

GILL, Jason M. R.; HERD, Sara L.; HARDMAN, Adrienne E.. 2002. *Moderate exercise and post-prandial metabolism: issues of dose-response. Journal of Sports Sciences*, v. 20, n. 12, p. 961-967. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/026404102321011715>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

GIRAUD, F. *et al.*. 1984. *Changes in morphology and in polyphosphoinositide turnover of human erythrocytes after cholesterol depletion. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, v. 778, n. 01, p. 191-200. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0005-2736\(84\)90462-0](https://doi.org/10.1016/0005-2736(84)90462-0)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

GLOBAL BMI MORTALITY COLLABORATION *et al.*. 2016. *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776-786. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30175-1)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

GOLDIN, Alison *et al.*. 2006. *Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation*, v. 114, n. 06, p. 597-605. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894049/>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

GÓMEZ-MEDA, B. C. *et al.*. 2016. *Nuclear abnormalities in buccal mucosa cells of patients with type I and II diabetes treated with folic acid. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 797, p. 01-08. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.12.003>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

- GOTO, Sataro *et al.*. 2007. *Hormetic effects of regular exercise in aging: correlation with oxidative stress*. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 32, n. 05, p. 948-953. Disponível em: <<https://doi.org/10.1139/H07-092>>. Acesso em: 09 jun. 2024.
- GRIER, Tyson *et al.*. 2015. *Does body mass index misclassify physically active young men*. **Preventive Medicine Reports**, v. 02, p. 483-487. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.06.003>>. Acesso em: 09 jun. 2024.
- GRINDEL, Annemarie *et al.*. 2017. *Association of genomic instability with HbA1c levels and medication in diabetic patients*. **Scientific Reports**, v. 07, n. 01, p. 41985. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150817/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- GUERRERO-ROMERO, Fernando. 2013. *Alanine aminotransferase-to-triglycerides ratio: author's reply*. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 25, n. 04, p. 515-516. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32835c614c>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- GUILHERME, Adilson *et al.*. 2008. *Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, v. 09, n. 05, p. 367-377. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrm2391>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- GUNTON, Jenny E. *et al.*. 2002. *Cigarette smoking affects glycemic control in diabetes*. **Diabetes Care**, v. 25, n. 04, p. 796. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919139/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.
- GUO, Qifeng *et al.*. 2023. *The relationship between insulin resistance, serum alkaline phosphatase, and left ventricular dysfunction following myocardial infarction*. **Scientific Reports**, v. 13, n. 01, p. 17974. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-023-45246-5>>. Acesso em: 28 Jul. 2024.
- HARTMANN, A. *et al.*. 2003. *Recommendations for conducting the in vivo alkaline Comet assay*. **Mutagenesis**, v. 18, n. 01, p. 45-51. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/mutage/18.1.45>>. Acesso em: 28 Jul. 2024.
- HEDDLE, John A. *et al.*. 1991. *Micronuclei as an index of cytogenetic damage: Past, present, and future*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 18, n. 04, p. 277-291. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/em.2850180414>>. Acesso em: 07 ago. 2024.
- HEDDLE, John A.. 1973. *A rapid in vivo test for chromosomal damage*. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 18, n. 02, p. 187-190. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0027510773900353>>. Acesso em: 07 jun. 2024.
- HOLLAND, Nina *et al.*. 2008. *The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps*. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 659, n. 01-02, p. 93-108. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2008.03.007>>. Acesso em: 07 jun. 2024.
- HOPPS, Eugenia *et al.*. 2010. *A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress*. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases**, v. 20, n. 01, p.

72-77. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.06.002>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

HOSTALEK, Ulrike. 2019. *Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives*. **Clinical Diabetes and Endocrinology**, v. 05, n. 01. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507173/>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 2021. **IDF diabetes atlas**. 10. ed.. Bruxelas, Bélgica: IDF. Disponível em: <[https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ISLAM, Md Obaidul et al.. 2022. *Effect of glycated HDL on oxidative stress and cholesterol homeostasis in a human bladder cancer cell line, J82*. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 126, p. 104777. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500666/>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

KING, Hilary; AUBERT, Ronald E.; HERMAN, William H.. 1998. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. **Diabetes Care**, v. 21, n. 09, p. 1414-1431. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

KIRSCH-VOLDERS, Micheline et al.. 2020. *Micronuclei, inflammation and auto-immune disease. Mutation research*. **Reviews in Mutation Research**, v. 786. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339583/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

KOPELMAN, Peter G.. 2000. *Obesity as a medical problem*. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635-643. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/35007508>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

KUMAR, Vinay; ABBAS, A. K., ASTER, Jon C.. 2010. **Patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed.. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan.

KUMARAVEL, T. S.; JHA, Awadhesh N.. 2006. *Reliable Comet assay measurements for detecting DNA damage induced by ionising radiation and chemicals*. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 605, n. 01-02, p. 07-16. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.03.002>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

LARGE, V.; ARNER, Peter. 1998. *Regulation of lipolysis in humans: pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia*. **Diabetes Metab.**, v. 24, n. 05, p. 409-418. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881238/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

LAVRAS, Carmen. 2011. *Atenção primária à saúde e a organização de redes regionais de atenção à saúde no Brasil*. **Saúde e Sociedade**, v. 20, n. 04, p. 867-874. Disponível em: <<https://www.scielo.org/article/sausoc/2011.v20n4/867-874/>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

LINDSTROM, Jaana; TUOMILEHTO, Jaakko. 2003. *The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk*. **Diabetes Care**, v. 26, n. 03, p. 725-731. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

LORENZO, Yolanda *et al.*. 2013. *The comet assay, DNA damage, DNA repair and cytotoxicity: hedgehogs are not always dead*. **Mutagenesis**, v. 28, n. 04, p. 427-432. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630247>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MADDATU, Judith; ANDERSON-BAUCUM, Emily; EVANS-MOLINA, Carmella. 2017. *Smoking and the risk of type 2 diabetes*. **Translational Research**, v. 184, p. 101-107. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.02.004>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MAEYAMA, Marcos Aurélio *et al.*. 2020. Aspectos relacionados à dificuldade do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 na Atenção Básica. **Brazilian Journal of Development**, v. 06, n. 07, p. 47352-47369. Disponível em: <<https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-391>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MASENGA, Sepiso K. *et al.*. 2023. *Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 09, p. 7898. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms24097898>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MASTROTOTARO, Lucia; RODEN, Michael. 2021. *Insulin resistance and insulin sensitizing agents*. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 125, p. 154892. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MAULIDA, Nur Rachmawati; PRAJITNO, Jongky Hendro; SULISTIAWATY, Nuniek Nugraheny. 2022. *The effect of diabetes exercise on the quality of life of type 2 diabetes mellitus patients*. **Jurnal Keolahragaan**, v. 10, n. 01, p. 63-70. Disponível em: <<https://journal.uny.ac.id/index.php/jolahraga/article/view/46115/17385>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MENDES, Eugênio Vilaça. 2012. **O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família**. Washington, D.C., EUA: PAHO/WHO, 515 p.. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/49107>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

MERECZ, Anna *et al.*. 2015. *Analysis of oxidative DNA damage and its repair in Polish patients with diabetes mellitus type 2: role in pathogenesis of diabetic neuropathy*. **Advances in Medical Sciences**, v. 60, n. 02, p. 220-230. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.04.001>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

MERRY, Troy L.; RISTOW, Michael. 2016. *Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and the anti-oxidant response in mice*. **The Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5195-5207. Disponível em: <<https://doi.org/10.1113/jp271957>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

MICHIELSEN, M. *et al.*. 2022. *Prevention of heart failure in type 2 diabetes by exercise intervention: protocol and design of the PROTECTION study*. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 29, supplement nº. 01, p. 133. Disponível em: <[https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/Supplement\\_1/zwac056.133/6583718](https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/Supplement_1/zwac056.133/6583718)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MILIĆ, Mirta *et al.*. 2021 *The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring: baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders*. **Mutation research: reviews in mutation research**, v.

787. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34083035/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MILLER, Beate *et al.*. 1997. *Comparative evaluation of the in vitro micronucleus test and the in vitro chromosome aberration test: industrial experience*. **Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 392, n. 01-02, p. 45-59. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0165-1218\(97\)00044-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1218(97)00044-x)>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MINAMINO, Tohru *et al.*. 2009. *A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance*. **Nature Medicine**, v. 15, n. 09, p. 1082-1087. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nm.2014>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MOEHLECKE ISER, Betine Pinto *et al.*. 2021. *Prevalência de pré-diabetes e hiperglicemia intermediária em adultos e fatores associados: Pesquisa Nacional de Saúde*. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 02, p. 531-540. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0002-8214-5734>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

MØLLER, Peter; STOPPER, Helga; COLLINS, Andrew R.. 2020. *Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions*. **Mutagenesis**, v. 35, n. 01, p. 05-18. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mutage/article/35/1/5/5531093>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

MØLLER, Peter. 2018. *The comet assay: ready for 30 more years*. **Mutagenesis**, v. 33, n. 01, p. 01-07. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325088>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

MULLIE, Patrick *et al.*. 2008. *Evaluation of body fat estimated from body mass index and impedance in Belgian male military candidates: comparing two methods for estimating body composition*. **Military Medicine**, v. 173, n. 03, p. 266-270. Disponível em: <<https://doi.org/10.7205/milmed.173.3.266>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

MUNAN, Matthew *et al.*. 2020. *Does exercise timing affect 24-hour glucose concentrations in adults with type 2 diabetes? A follow up to the exercise-physical activity and diabetes glucose monitoring study*. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 44, n. 08, p. 711-718.e1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.05.012>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

MUOIO, Deborah M.; NEWGARD, Christopher B.. 2008. *Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes*. **Nature Reviews: Molecular Cell Biology**, v. 09, n. 03, p. 193-205. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200017>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

MUZY, Jéssica *et al.*. 2021. *Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies*. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 05, p. e00076120. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

NADERI, Noushin Jalayer; FARHADI, Sareh; SARSHAR, Samaneh. 2012. *Micronucleus assay of buccal mucosa cells in smokers with the history of smoking less and more than 10 years*. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 55, n. 04, p. 433-438. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/0377-4929.107774>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

NAVARRETE, Matilde H.; CARRERA, Pilar; MIGUEL, Marta de; TORRE, Consuelo de la. 1997. *A fast comet assay variant for solid tissue cells*. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 389, n. 02-03, p. 271-277. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(96\)00157-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(96)00157-X)>. Acesso em: 06 jun. 2024.

NI, Chunxia *et al.*. 2023. *Effect of exercise and antioxidant supplementation on cellular lipid peroxidation in elderly individuals: systematic review and network meta-analysis*. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1113270. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113270>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

NICHOLS, Gregory A. *et al.*. 2019. *Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol*. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 02, p. 366-371. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225881>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2019. **Classification of diabetes mellitus**. [S. l.], 2019. Genebra, Suíça: OMS. Disponível em: <<http://apps.who.int/bookorders>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2021. **Diabetes, fact sheets**. Genebra, Suíça: OMS. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 18 jan. 2024.

OSTLING, 650; JOHANSON, Karl J.. 1984. *Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 123, p. 291-298. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)90411-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)90411-x)>. Acesso em: 18 jan. 2024.

OTTO-ŚLUSARCZYK, Dagmara; GRABOŃ, Wojciech; MIELCZAREK-PUTA, Magdalena. 2016. *Aminotransferaza asparaginianowa – kluczowy enzym w metabolizmie ogólnoustrojowym człowieka*. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, v. 70, p. 219-230. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117097>>. Acesso em: 23 maio. 2024.

PANAROTTO, Daniel *et al.*. 2009. *Controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 nos serviços público e privado de Saúde*. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 06, p. 733-773. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000600007>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PANTEGHINI, Mauro. 1990. *Aspartate aminotransferase isoenzymes*. **Clinical Biochemistry**, v. 23, n. 04, p. 311-319. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0009-9120\(90\)80062-n](https://doi.org/10.1016/0009-9120(90)80062-n)>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PAPPUSWAMY, Manikantan; RAJESH, Nanditha; MARIA PHILIP, Aaggi. 2020. *Analysis of chromosomal aberrations and micronuclei in type 2 diabetes mellitus patients*. **Asian Pacific Journal of Cancer Biology**, v. 05, n. 01, p. 15-18. Disponível em: <<https://doi.org/10.31557/apjcb.2020.5.1.15-18>>. Acesso em: 09 jun. 2024..

PAULI, José Rodrigo *et al.*. 2009. *New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle*. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 04. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000400003>>. Acesso em: 06 jun. 2024.

PEREIRA, Camila Schreiner *et al.*. 2013. *DNA damage and cytotoxicity in adult subjects with prediabetes*. **Mutation Research**, v. 753, n. 02, p. 76-81. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422045>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

PERRONE, Anna *et al.*. 2020. *Advanced glycation end products (AGEs): Biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects*. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256950>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PETRI, Cristian *et al.*. 2016. *Integrated total body composition versus Body Mass Index in young athletes*. **Minerva Pediatrica**, v. 72, n. 03, p. 163-169. Disponível em: <<https://doi.org/10.23736/s0026-4946.16.04439-x>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PEZONE, Antonio *et al.*. 2023. *Inflammation and DNA damage: cause, effect or both*. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 04, p. 200-211. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41584-022-00905-1>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PICARD, Martin; JUSTER, Robert-Paul; MCEWEN, Bruce S.. 2014. *Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 05, p. 303-310. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.22>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PINTI, Mark V. *et al.*. 2019. *Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis*. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 316, n. 02, p. E268-E285. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2018>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PITITTO, B. *et al.*. 2023. **Metas no tratamento do diabetes**: diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://doi.org/10.29327/557753.2022-3>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

POLO, Sophie E.; JACKSON, Stephen P.. 2011. *Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications*. **Genes Dev**, v. 25, n. 05, p. 409-433. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/gad.2021311>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

POWERS, Scott K.; NELSON, W. Bradley; HUDSON, Matthew B.. 2011. *Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences*. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 05, p. 942-950. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009>>. Acesso em: 09 jun. 2024.

PRASAD, Monisha *et al.*. 2022. *A comprehensive review on high-fat diet-induced diabetes mellitus: an epigenetic view*. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 107, p. 109037. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35533900>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

PRAVEEN, P. A.; KUMAR, S. Ram; TANDON, Nikhil. 2015. *Type 2 diabetes in youth in South Asia*. **Current Diabetes Reports**, v. 15, n. 02. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11892-014-0571-4>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

RAHMOON, Mai A. *et al.*. 2023. *High Glucose Increases DNA Damage and Elevates the Expression of Multiple DDR Genes*. **Genes (Basel)**, v. 14, n. 01, p. 144. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/14/1/144>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

REINER, Miriam *et al.*. 2013. *Long-term health benefits of physical activity—a systematic review of longitudinal studies*. **BMC Public Health**, v. 13, p. 01-09. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186%2F1471-2458-13-813>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RISTOW, Michael; SCHMEISSER, Sebastian. 2011. *Extending life span by increasing oxidative stress*. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 02, p. 327-336. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.010>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RODACKI, Melanie *et al.*. 2024. **Diagnóstico de diabetes mellitus**: diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RODACKI, Melanie *et al.*. 2023. **Classificação do diabetes**: diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://doi.org/10.29327/557753.2022-1>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RONSEIN, Graziella E.; VAISAR, Tomáš. 2017. *Inflammation, remodeling, and other factors affecting HDL cholesterol efflux*. **Current Opinion in Lipidology**, v. 28, n. 01, p. 52-59. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097%2FMOL.0000000000000382>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ROOS, Wynand P.; KAINA, Bernd. 2013. *DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis*. **Cancer Letters**, v. 332, n. 02, p. 237-248. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RUEGSEGGER, Gregory N. *et al.*. 2018. *Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 128, n. 09, p. 3671. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/120843>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

RUSCICA, Massimiliano *et al.*. 2018. *High density lipoproteins inhibit oxidative stress-induced prostate cancer cell proliferation*. **Scientific Reports**, v. 08, n. 01, p. 2236. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-018-19568-8>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SABAG, Angelo *et al.*. 2017. *Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. **Diabetes & Metabolism**, v. 43, n. 03, p. 195-210. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.12.006>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SAEEDI, P. *et al.*. 2019. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, p. 107843. Disponível em: <<https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822719312306/fulltext>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SALIMI, Mahdieh; BROUMAND, Behrouz; MOZDARANI, Hossein. 2016. *Association of elevated frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes of type 2 diabetes patients with nephropathy complications*. **Mutagenesis**, v. 31, n. 06, p. 627-633. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mutage/article/31/6/627/2468949>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SANCAR, Gencer *et al.*. 2022. *FGF1 and insulin control lipolysis by convergent pathways*. **Cell Metabolism**, v. 34, n. 01, p. 171-183. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(21\)00623-9.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(21)00623-9.pdf)>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SANTOVITO, Alfredo; GENDUSA, Claudio. 2020. *C. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of healthy subjects living in Turin (North-Italy): contribution of body mass index, age and sex*. **Annals of Human Biology**, v. 47, n. 01, p. 48-54. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03014460.2020.1714728>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ŞARDAŞ, Semra *et al.*. 2001. *Assessment of DNA strand breakage by comet assay in diabetic patients and the role of antioxidant supplementation*. **Mutation Research**, v. 490, n. 02, p. 123-129. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11342238>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

SCHLEGEL, Robert; MACGREGOR, James T.; EVERSON, Richard B.. 1986. *Assessment of cytogenetic damage by quantitation of micronuclei in human peripheral blood erythrocytes*. **Cancer Research**, v. 46, n. 07, p. 3717-3721. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3708597/>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

SELVIN, Elizabeth *et al.*. 2010. *Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults*. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 09, p. 800. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872990>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

SEMBA, Richard D.; NICKLETT, Emily J.; FERRUCCI, Luigi. 2010. *Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype?*. **The Journals of Gerontology: series A**, v. 65A, n. 09, p. 963-975. DOI: 10.1093/GERONA/GLQ074. Disponível em: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/65A/9/963/757335>. Acesso em: 09 jun. 2024.

SENIOR, J. R.. 2012. *Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future*. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 92, n. 03, p. 332-339. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871997>>. Acesso em: 08 ago. 2022.

SHIBATA, Michi *et al.*. 2019. *High concentration of serum aspartate aminotransferase in older underweight people: results of the Kanagawa Investigation of the Total Check-Up Data from the National Database-2 (KITCHEN-2)*. **Journal of Clinical Medicine**, v. 08, n. 09, p. 1282. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/jcm8091282>>. Acesso em: 08 ago. 2022.

SHIBATA, Michi; NAKAJIMA, Kei. 2020. *High serum aspartate aminotransferase, underweight, and weight loss in older people: results of the KITCHEN-4*. **Healthcare**, p. 69. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/healthcare8020069>>. Acesso em: 08 ago. 2022.

SILVA JUNIOR, Wellington Santana da *et al.*. 2022. **Atividade física e exercício no pré-diabetes e DM2**: diretriz oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://doi.org/10.29327/557753.2022-8>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. 2017. **Fisiologia humana**: uma abordagem integrada. Porto Alegre: Artmed editora.

SINGH, Narendra P. *et al.*. 1988. *A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells*. **Experimental Cell Research**, v. 175, n. 01, p. 184-191. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3345800>>. Acesso em: 11 nov. 2024.

SIU, Parco M. *et al.*. 2011. *Habitual exercise increases resistance of lymphocytes to oxidant-induced DNA damage by upregulating expression of antioxidant and DNA repairing enzymes*. **Experimental Physiology**, v. 96, n. 09, p. 889-906. Disponível em: <<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058396>>. Acesso em: 12 ago. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. 2017. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018**. São Paulo: SBD. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/e-book/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2017-2018/>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. 2024. **Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes**. São Paulo: Clannad Editora Científica. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/#:~:text=Dentre%20os%20tipos%20de%20diabetes%2C%20a%20maioria%20%2890%25%29,n%C3%A3o%20saud%C3%A1vel%20e%20a%20falta%20de%20atividade%20%C3%Adsica>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

SOMMER, Sylwester; BURACZEWSKA, Iwona; KRUSZEWSKI, Marcin. 2020. *Micronucleus assay: the state of art, and future directions*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 04. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102335>>. Acesso em: 23 maio 2024.

SON, Da-Hye; HA, Hyun-Su; LEE, Yong-Jae. 2021. *Association of serum alkaline phosphatase with the TG/HDL ratio and TyG index in korean adults*. **Biomolecules**, v. 11, n. 06, p. 882. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198561>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SOUSA, Ricardo Augusto Leoni; SANTOS, Natanael Vinicius Sena; PARDONO, Emerson. 2014. *Redução da glicemia através de exercício resistido de alta intensidade em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2*. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)**, v. 08, n. 50, p. 03. Disponível em: <<https://www.rbpfef.com.br/index.php/rbpfef/article/view/726>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SPEIT, Günter; HARTMANN, Andreas. 1999. *The comet assay (single-cell gel test): a sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage and repair*. In: HENDERSON, D. S.. 1999. **Methods in molecular biology** (Clifton, N. J.). 1. ed.. New Jersey: Humana Press, p. 203-212. Disponível em: <<https://doi.org/10.1385/1-59259-675-4:203>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SPRENT, Jonathan; TOUGH, David F.. 1994. *Lymphocyte life-span and memory*. **Science**, v. 265, n. 5177, p. 1395-1400. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.8073282>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SRIVASTAVA, Rai Ajit K. *et al.*. 2013. *A combination of metformin, quercetin, and curcumin restores HDL function and improves atherosclerosis burden in LDLr-/-/ob. ob leptin-/-and LDLr-/-mice by attenuating insulin resistance, hyperglycemia, and low-grade inflammation*.

**Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 33, n. *suppl.* 1. Disponível em: < [https://doi.org/10.1161/atvb.33.suppl\\_1.A423](https://doi.org/10.1161/atvb.33.suppl_1.A423) >. Acesso em: 28 jul. 2024.

SRIVASTAVA, Rai Ajit K.. 2018. *Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease*. **Mol Cell Biochem.**, v. 440, n. 01-02, p. 167-187. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11010-017-3165-z>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

STREFFER, C. *et al.*. 1998. *Micronuclei-biological indicator for retrospective dosimetry after exposure to ionizing radiation*. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 404, n. 01-02, p. 101-105. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(98\)00100-6](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(98)00100-6) >. Acesso em: 28 jul. 2024.

SUC, Isabelle *et al.*. 1997. *HDL and ApoA prevent cell death of endothelial cells induced by oxidized LDL*. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 17, n. 10, p. 2158-2166. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/01.atv.17.10.2158>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

SYLOW, Lykke *et al.*. 2017. *Exercise-stimulated glucose uptake—regulation and implications for glycaemic control*. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 03, p. 133-148. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.162>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

THOMAS, Philip. *et al.*. 2009. *Buccal micronucleus cytome assay*. **Nature Protocols**, v. 04, n. 06, p. 825-837. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19444240/>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TICE, Raymond R. *et al.*. 2000. *Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 35, n. 03, p. 206-221. Disponível em: <[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2280\(2000\)35:3%3C206::aid-em8%3E3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2280(2000)35:3%3C206::aid-em8%3E3.0.co;2-j)>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TIWARI, Vinod; WILSON, David M.. 2019. *DNA Damage and Associated DNA Repair Defects in Disease and Premature Aging*. **American Journal of Human Genetics**, v. 105, n. 02, p. 237-257. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.005>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TOLBERT, Paige E.; SHY, Carl M.; ALLEN, James W.. 1992. *Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development*. **Mutat Res.**, v. 271, n. 01, p. 69-77. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90033-i](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90033-i)>. Acesso em: 28 jul. 2024.

TONELINE, Marcelo Torquato *et al.*. 2014. *Frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares em pacientes portadores de diabetes mellitus*. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba**, v. 16, n. 02, p. 80-85. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/10896>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

TRYFIDOU, Despoina V. *et al.*. 2020. *DNA damage following acute aerobic exercise: a systematic review and meta-analysis*. **Sports Medicine**, v. 50, p. 103-127. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40279-019-01181-y>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

VILLAREAL, Dennis T. *et al.*. 2005. *Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society*. **The**

**American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 05, p. 923-934. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.923>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WELLEN, Kathryn E; HOTAMISLIGIL, G. S.. 2005. *Inflammation, stress, and diabetes*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 05, p. 1111-1119. Disponível em: <<https://doi.org/10.1172/JCI25102>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WILD, Sarah et al.. 2004. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. **Diabetes Care**, v. 27, n. 05, p. 1047-1053. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1047>>. Acesso em: 05 jun. 2024.

XIE, Wangcheng et al.. 2022. *Low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (DeRitis) ratio assists in predicting diabetes in Chinese population*. **Front Public Health**, v. 10, n. 1049804. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1049804>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YAN, Zhaoqi et al.. 2024. *Association between high-density lipoprotein cholesterol and type 2 diabetes mellitus: dual evidence from NHANES database and Mendelian randomization analysis*. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 15, n. 1272314. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1272314>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YANG, Alexander; MOTTILLO, Emilio P.. 2020. *Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics*. **Biochemical Journal**, v. 477, n. 05, p. 985-1008. Disponível em: <<http://doi.org/10.1042/BCJ20190468>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

YANG, Zihua et al.. 2024. *Role of remnant cholesterol in the relationship between physical activity and diabetes mellitus: an intermediary analysis*. **Frontiers in Public Health**, v. 12, p. 1322244. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1322244>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ZAND, Ashkan; IBRAHIM, Karim; PATHAM, Bhargavi. 2018. *Prediabetes: why should we care?*. **Methodist DeBakey Cardiovascular Journal**, v. 14, n. 04, p. 289. Disponível em: <<https://journal.houstonmethodist.org/articles/10.14797/mdcj-14-4-289>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

ZELENKA, Jaroslav; KONCOŠOVÁ, Martina; RUML, Tomáš. 2018. *Targeting of stress response pathways in the prevention and treatment of cancer*. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 03, p. 583-602. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.01.007>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

ZHANG, Teng et al.. 2024. *Metformin improves nonalcoholic fatty liver disease in db/db mice by inhibiting ferroptosis*. **European Journal of Pharmacology**, v. 966, p. 176341. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299924000293?via%3DIihub>>. Acesso em: 28 jul. 2024.

ZHANG, X. et al.. 2010. *A1C level and future risk of diabetes: a systematic review*. **Diabetes Care**, v. 33, n. 07, p. 1665-1673. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/DC09-1939>>. Acesso em: 07 ago. 2024.

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
PATO BRANCO - UNIDEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2

**Pesquisador:** Maria Claudia Gross

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 4

**CAAE:** 59991422.7.0000.9727

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.753.402

**Apresentação do Projeto:**

Emenda para solicitação de alteração no tamanho da amostra em projeto previamente aprovado.

**Objetivo da Pesquisa:**

Emenda para solicitação de alteração no tamanho da amostra em projeto previamente aprovado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Emenda para solicitação de alteração no tamanho da amostra em projeto previamente aprovado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda para solicitação de alteração no tamanho da amostra em projeto previamente aprovado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Emenda para solicitação de alteração no tamanho da amostra em projeto previamente aprovado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Consideramos a pesquisa aprovada de acordo com a Resolução CNS 466/2012. De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, item XI.2 d e Resolução CNS nº 510/2016, art. 28, item V., cabe ao pesquisador “elaborar e apresentar os relatórios parciais e final” por meio de notificação na Plataforma Brasil.

**Endereço:** Rua Benjamim Borges dos Santos nº 1.100 BL. N S 16 B

**Bairro:** Fraron

**CEP:** 85.503-350

**UF:** PR

**Município:** PATO BRANCO

**Telefone:** (46)3220-3055

**E-mail:** cep@unidep.edu.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
PATO BRANCO - UNIDEP**



Continuação do Parecer: 5.753.402

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2038102_E1.pdf	21/10/2022 08:14:02		Aceito
Outros	carta_emenda.pdf	21/10/2022 08:13:16	Maria Claudia Gross	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	21/10/2022 08:12:49	Maria Claudia Gross	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UNILA_termo.pdf	29/08/2022 09:27:32	Maria Claudia Gross	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	29/08/2022 09:26:47	Maria Claudia Gross	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	29/08/2022 09:26:30	Maria Claudia Gross	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	29/08/2022 09:26:18	Maria Claudia Gross	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5604426.pdf	29/08/2022 09:24:47	Maria Claudia Gross	Aceito
Outros	questionario2.pdf	12/08/2022 10:17:47	Maria Claudia Gross	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_5577651.pdf	12/08/2022 10:17:06	Maria Claudia Gross	Aceito
Declaração de concordância	ADIFI_Termo.pdf	12/08/2022 10:16:44	Maria Claudia Gross	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/08/2022 10:04:42	Maria Claudia Gross	Aceito
Outros	Questionario.pdf	22/06/2022 15:23:07	Maria Claudia Gross	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_MCG.pdf	15/06/2022 11:35:24	Maria Claudia Gross	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Benjamim Borges dos Santos nº 1.100 BL. N S 16 B

**Bairro:** Fraron

**CEP:** 85.503-350

**UF:** PR

**Município:** PATO BRANCO

**Telefone:** (46)3220-3055

**E-mail:** cep@unidep.edu.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
PATO BRANCO - UNIDEP



Continuação do Parecer: 5.753.402

PATO BRANCO, 11 de Novembro de 2022

---

**Assinado por:**

**Raphaela Rezende Nogueira Rodrigues**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Benjamim Borges dos Santos nº 1.100 BL. N S 16 B

**Bairro:** Fraron

**CEP:** 85.503-350

**UF:** PR

**Município:** PATO BRANCO

**Telefone:** (46)3220-3055

**E-mail:** cep@unidep.edu.br

## **Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Pesquisador para contato/ fone:** Maria Claudia Gross - (45) 99940-5901-  
maria.gross@unila.edu.br

**Endereço de contato (Institucional):** Universidade Federal da Integração Latino Americana - Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e Natureza- Laboratório de Pesquisa em Ciências Médicas - L17 - Rua Tarquinio Joslin dos Santos, 1000 - Jardim Universitário, CEP 85870-901 - Foz do Iguaçu - PR

**Título do Projeto:** ANÁLISE DA INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2

Convidamos a participar dessa pesquisa sobre instabilidade no DNA em pessoas diabéticas. Os objetivos deste trabalho é verificar se a quantidade de açúcar ideal no organismo de uma pessoa, bem como o fato de fazer exercício físico e ter uma dieta mais saudável, favorecem menos danos no material genético, uma vez que o excesso de açúcar no organismo pode favorecer a alteração do material genético (DNA) e com isso aumentar o risco de agravamento da doença (diabetes) ou surgimento de outras. Os exames que serão utilizados para entendermos se existe relação entre as suas características e possíveis danos no DNA são os chamados de Teste de Micronúcleo e Teste do Cometa, que podem ser considerados uma medida preventiva para agravamento de doenças, sendo fundamental detectar sinais antes que seus sintomas apareçam. Porém isso não significa que se a pessoa tiver alguma alteração ela terá a piora do quadro. Apenas pode indicar que será importante fazer algumas mudanças no estilo de vida ou na medicação para ter uma melhoria na condição.

Se você aceitar participar da pesquisa, responderá a questionários para conhecermos suas características biológicas e seu estado de saúde, bem como serão feitas algumas análises laboratoriais. Se você concordar participar, irá responder ao questionário e, para os exames, vamos fazer uma raspagem suave em sua bochecha com uma escova descartável para obter as células e precisaremos retirar 5ml de sangue de uma veia do seu braço. A raspagem das células da sua boca é rápida e não causa dor, mas você poderá sentir um pouco de desconforto por ter de ficar aproximadamente três segundos com a boca aberta. O local da punção pode apresentar leve dor ou inchaço que regride espontaneamente. Para evitar esses desconfortos, as coletas serão feitas em ambiente calmo e por um profissional experiente, na Associação de Diabéticos de Foz do Iguaçu (ADIFI) ou na Universidade Federal da Integração Latino Americana (UNILA). O material coletado será utilizado para análises celulares e de DNA no laboratório de pesquisa em Ciências Médicas da UNILA. O material ficará estocado em freezer por tempo indeterminado e não será disponibilizado para outras pesquisas sem sua prévia autorização.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização. Também você poderá a qualquer momento desistir de participar da pesquisa sem qualquer prejuízo. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados. Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, mas terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação, como

transporte para o local da pesquisa.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome, endereço, voz e imagem nunca estarão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, que deverá ser apresentado separadamente deste. Você terá garantido seu direito de acesso aos resultados dessa pesquisa.

As informações que você forneceu serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso.

Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você tenha dúvidas e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIDEP (CEP-UNIDEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as 17:30min, na sala do CEP, situado na rua Benjamin Borges do Santos, 1100, bloco N, sala 15, Pato Branco – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: [cep@unidep.edu.br](mailto:cep@unidep.edu.br) ou pelo telefone do CEP que é (46) 3220-3103.

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

Nome do participante de pesquisa ou responsável:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao participante (e/ou responsável).

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Foz do Iguaçu, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

## Anexo C – Questionário *Finrisk Diabetes Association* com adaptações

### ANÁLISE DA INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2

#### Questionário *Finrisk* da Finnish Diabetes Association com adaptações

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Sexo biológico: ( ) Masculino ( ) Feminino ( ) Prefiro não declarar.

Altura: \_\_\_\_\_ m                      Peso: \_\_\_\_\_ Kg

Você se declara:

( ) Branco ( ) Negro ( ) Asiático ( ) Pardo ( ) Indígena  
( ) Prefiro não declarar

Você realiza atividade física regularmente?

( ) Mais de 30 minutos por dia ou mais de 4 horas por semana  
( ) Menos de 30 minutos por dia ou menos de 4 horas por semana  
( ) Não realizo.

#### Hábitos de vida

Você é vegetariano ou vegano? ( ) sim ( ) não

Você consome diariamente vegetais, frutas, legumes ou grãos? ( ) sim ( ) não

Você consome diariamente proteína? ( ) sim ( ) não

Você consome diariamente frituras, salgados ou carnes gordas (incluindo frango com pele)? ( ) sim ( ) não

Você fuma?

( ) Não, nunca fumei  
( ) Fumava, mas parei  
( ) Fumo 1 a 10 cigarros por dia  
( ) Fumo mais que 10 cigarros por dia

Com que frequência consome bebidas que contêm álcool?

( ) nunca  
( ) uma vez por mês ou menos  
( ) duas a quatro vezes por mês  
( ) duas a três vezes por semanas  
( ) quatro ou mais vezes por semana

Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal?

( ) uma ou duas  
( ) três ou quatro  
( ) cinco ou seis  
( ) de sete a nove  
( ) dez ou mais  
( ) não bebo

**ANÁLISE DA INSTABILIDADE DO DNA EM PORTADORES DE DIABETES TIPO 2****Questionário Finrisk da Finnish Diabetes Association com adaptações**

Você faz uso de suplementação alimentar? Se sim, qual (is)?

Sim. \_\_\_\_\_  Não

Se homem: Alguma vez você teve alteração do seu nível de glicose?

sim  não

Se mulher: Alguma vez você teve alteração do seu nível de glicose ou diabetes durante a gravidez, ou filhos com mais de 4 quilos?

sim  não

Você tem pressão alta ou toma remédios para controlá-la?

Sim \_\_\_\_\_  Não

Você tem parentes em primeiro grau (pais ou irmãos e filhos) com diabetes?

Sim  Pais  Irmãos  Filhos

Não

Você tem parentes em segundo grau (tios, tias, avós e primos em primeiro grau) com diabetes?

Sim

Tio(s), tia (s)

Avós

Primos em 1º grau

Não

Você toma algum medicamento de uso contínuo? Se sim, qual (is)?

Sim \_\_\_\_\_

Não

**Para os diabéticos e pré-diabéticos**

O que você tem?

Pré-diabetes

Diabetes tipo 1

Diabetes tipo 2

Outro tipo

Não sei informar

Com que idade você foi diagnosticado diabético ou pré-diabético? \_\_\_\_\_ anos

Você faz uso de medicamentos para reduzir a glicemia?

Sim \_\_\_\_\_

Não

Quanto tempo você faz uso de medicamento para reduzir a glicemia? \_\_\_\_\_ anos.